

METAANALYSE ZUR BESTIMMUNG VON
RISIKOFAKTOREN UND PATHOPHYSIOLOGISCHER
BEDEUTUNG DER
BONE MARROW LESION

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Melanie Biehl
geboren am 07. Oktober 1992 in Eisenach

Gutachter

1. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther Olaf Hofmann, Jena
2. Prof. Dr. med. habil. Gunter Spahn, Eisenach
3. Prof. em. Dr. med. habil. Kuno Weise, Tübingen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.04.2017

Examen: 18./19.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
1. Einleitung	7
1.1 Historie	7
1.2 Begrifflichkeiten	8
1.2.1 Mechanisch-traumatische BML	8
1.2.2 Vaskulär-ischämische BML	9
1.2.3 Andere BML-Pathologien und Übersicht	10
1.3 Histologie	12
1.4 Diagnostik und Evaluation von BML	13
2. Zielstellung	17
3. Material und Methode	17
4. Ergebnisse	20
4.1 Rohe BML-Prävalenz	26
4.2 BML-Verteilung innerhalb der Gelenkkompartimente	28
4.3 Risikofaktor Lebensalter	32
4.4 Risikofaktor Geschlecht	33
4.5 Risikofaktor Körpergewicht und alimentäre Faktoren	35
4.6 Assoziation von biomechanischen Faktoren und BML	37
4.7 Assoziation von BML und Knieschmerz	38
4.8 Assoziation von BML und Knorpelschaden	40
4.9 Assoziation von BML und radiologischer Gonarthrose	42
4.10 Rohe BML-Inzidenz	44
4.11 Natürlicher Verlauf der BML	46
4.12 BML als Risikofaktor für die Arthroseprogression	48
5. Diskussion	52

6. Schlussfolgerungen	59
7. Literaturverzeichnis	61
Anhang	69
Abbildungsverzeichnis	70
Tabellenverzeichnis	72
Danksagung	73
Ehrenwörtliche Erklärung	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUS	Australien
BLOKS	Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score
BMA	Bone Marrow Abnormality („Knochenmarkabnormalität“)
BME	Bone Marrow Edema („Knochenmarködem“)
BMI	Body Mass Index
BML	Bone Marrow Lesion („Knochenmarkläsion“)
CHN	China
CMS	Cochrane Methodological Score
CT	Computertomographie
et al.	et alii („und andere“)
FRA	Frankreich
FOV	Field of View („Sichtfeld“)
GARP	Genetics, Osteoarthritis and Progression
GER	Deutschland
I^2	Inconsistency („Heterogenität“)
ICC	Intraclass correction coefficient
ICRS	International Cartilage Repair Society
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KL	Kellgren-Lawrence
klin.	klinisch
KOR	Südkorea
KOSS	Knee Osteoarthritis Scoring System
MAK-2	Mechanical Factors in Arthritis of the Knee 2
mm	Millimeter
MOAKS	Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Knee Score
MOST	Multicenter Osteoarthritis Study
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
NL	Niederlande

OA	Osteoarthrose
OAI	Osteoarthritis Initiative
od.	oder
OR	Odds Ratio
Pat.	Patienten
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
p-Wert	Signifikanz
radiolog.	radiologisch
RR	Rate Ratio
ROA	radiologische Osteoarthrose
SONK	spontane Osteonekrose
SPAIR	Spectral Attenuated Inversion Recovery
ST	Slice thickness („Schichtdicke“)
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echo time („Echozeit“)
TR	Repetition time („Repetitionszeit“)
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenz
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vollst.	vollständig
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WORMS	Whole Organ Magnetic Imaging Score
µl	Mikroliter
%	Prozent

Zusammenfassung

Einleitung:

Unter der Bezeichnung Bone Marrow Lesion (BML) versteht man unscharf begrenzte Regionen innerhalb des subchondralen Knochens mit erhöhter Signalintensität in T2-gewichteten MRT-Sequenzen. Für solche Knochenveränderungen kann eine Reihe von Ursachen verantwortlich sein, u.a. wird ein Zusammenhang mit der Gonarthrose vermutet.

Zielstellung:

Ziel dieser systematischen Literaturrecherche mit anschließender Metaanalyse war es, mit der idiopathischen Bone Marrow Lesion assoziierte Faktoren bzw. deren Risikofaktoren sowie den Einfluss des Vorhandenseins von BML auf Kniesymptome, Knorpelschäden und die Arthroseprogression zu untersuchen.

Material und Methode:

Es erfolgte ein systematisches Literaturreview unter Einhaltung der PRISMA-Checklisten (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Ziegler und König 2011) in den Literaturdatenbanken PubMed, EMBASE, Web of Science und Cochrane unter den Suchbegriffen [[bone marrow lesion] AND [knee]] sowie [[bone marrow edema] AND [knee]] mit dem 31.12.2013 als Stichtag. Über den Zeitraum der Auswertung erfolgten in PubMed regelmäßige Updates bis zum 31.10.2015. Die Effektstärken wurden entweder aus den Volltexten übernommen oder wenn möglich aus den publizierten Rohdaten im Random-Effects-Model (DerSimonian-Laird) (Rustenbach 2003) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Ergebnisse:

Von bei der Primärrecherche gefundenen 1331 Studien wurden schließlich 30 in die finale Auswertung einbezogen. Die durchschnittliche Häufigkeit von BML in allen Studien betrug 32,7% (95%-KI 26,6-40,0; $p < 0,001$). Dabei war die BML-Prävalenz signifikant von der verwendeten MRT-Technik (0.2-3.0 Tesla) abhängig, sodass beim Einsatz von 1.5T-Geräten BML in durchschnittlich 27,7% (95%-KI 21,8-35,2; $p < 0,001$), bei 3.0T-Geräten dagegen in 59,7% (95%-KI 41,8-85,1; $p = 0,004$)

vorhanden waren. Die Inzidenz für das Auftreten von BML betrug durchschnittlich 3,2 (95%-KI 1,7-6,3) / 1000 Personenmonate. Schwache Assoziationsfaktoren der BML waren weibliches Geschlecht (OR=1,3 [95%-KI 1,1-1,7]; $p=0,009$), höheres Lebensalter (OR=1,05 [95%-KI 0,9-1,3]; $p=0,127$) bzw. Übergewicht/Adipositas (OR=1,1 [95%-KI 1,1-1,2]; $p<0,001$). Das Vorhandensein von BML ist mit einer höheren Prävalenz von Knieschmerzen verbunden (OR=3,2 [95%-KI 1,3-7,4]; $p=0,006$). Darüber hinaus sind Knorpelschäden signifikant mit der Ausbildung von BML assoziiert ($p<0,001$). Die OR beträgt dabei 5,5 (95%-KI 1,3-22,5; $p<0,001$). Ebenso ist das Vorhandensein einer radiologischen Arthrose signifikanter assoziierter Faktor (OR=3,6 [95%-KI 1,2-10,6]; $p=0,0175$). Das Vorhandensein bzw. die Progression von BML ist ein signifikanter Risikofaktor für eine Progression von Knorpelschäden und Arthrose über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren mit einer Odds Ratio von OR=4,4 (95%-KI 3,1-6,4; $p<0,001$).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der Literaturrecherche haben gezeigt, dass BML ein wichtiges Symptom beim degenerativ veränderten Kniegelenk sind. Für die untersuchten Risikofaktoren konnte kein ausreichender Zusammenhang zwischen deren Auftreten und der BML-Prävalenz nachgewiesen werden. Die Assoziationen von BML mit Knieschmerzen und dem Fortschreiten von Knorpelschäden geben Anlass dafür, dass BML als MRT-Symptom auch ein wesentlicher Prädiktor für die Arthroseprogression sind. Inwieweit dies Einfluss auf die Prognose verschiedener konservativer oder operativer Therapieverfahren im Einzelfall hat, ist jedoch bislang unbekannt.

1. Einleitung

1.1 Historie

Die Bezeichnung Bone Marrow Lesion (BML) wird mittlerweile im anglo-amerikanischen Sprachraum und seit einiger Zeit auch in Deutschland regelmäßig für einen MRT-Befund unscharf begrenzter Regionen innerhalb des subchondralen Knochens mit erhöhter Signalintensität T2-gewichteter und erniedrigter Signalintensität T1-gewichteter Sequenzen verwendet (Driban et al. 2013).

Bereits im Jahre 1959 haben Curtiss und Kincaid (Curtiss und Kincaid, 1959) im Bereich des schmerzhaften Hüftgelenks von drei Schwangeren im dritten Trimester ein Syndrom transienter Demineralisation im Röntgenbild beschrieben. Die Ätiologie dieses Phänomens blieb den Autoren bei Ausschluss jeglicher damals in Frage kommender Erkrankungen, wie z.B. einer rheumatoiden Arthritis oder metabolischer Imbalancen, zunächst unklar. Man entwickelte stattdessen die Hypothese einer neurogenen Kompressionstheorie, wobei eine venöse Obstruktion und sekundäre Hyperämie der mögliche Grund einer Demineralisation des Femurkopfes gewesen sein könnten.

Anschließend an diese Untersuchungen charakterisierte Lequesne im Jahre 1968 (Lequesne 1968) die, auch schon von Curtiss und Kincaid beschriebene, Demineralisation des Hüftkopfes als „transiente idiopathische Osteoporose“ und verglich den Symptomkomplex mit der Sudeck Atrophie von Knie und Fuß. Lequesne beschrieb dabei das Krankheitsbild der transienten Osteoporose mit vor allen Dingen im ersten Monat auftretenden Gelenkschmerzen und einer zusätzlich im Vordergrund stehenden zunehmenden Funktionseinschränkung, wobei die charakteristischen radiologischen Befunde der Osteoporose in der Mehrzahl der Fälle erst im zweiten Monat zu detektieren waren. Bereits im zweiten oder dritten Monat begannen die Beschwerden rückläufig zu werden und hatten bei allen Patienten spätestens im sechsten Monat eine komplette Resolution erfahren.

Im Jahre 1988, also fast 30 Jahre nach der Erstbeschreibung der Symptome durch Curtiss und Kincaid, postulierten Wilson et al. (Wilson et al. 1988) in ihrer Publikation erstmalig den Begriff des Bone Marrow Edema (BME), einem Ödem im Bereich des subchondralen Knochenmarks. Hierbei wurden zehn Patienten mit Knie- oder

Hüftschmerzen untersucht. Damals angefertigte konventionelle Röntgenaufnahmen der Probanden waren normal oder zeigten lediglich Zeichen einer unspezifischen Osteopenie, im Szintigramm konnte teilweise ein gesteigertes Radionuklid-Uptake im Bereich des schmerzhaften Gelenks detektiert werden und MR-Aufnahmen ergaben dort den Befund fokal erniedrigter Signalintensitäten in T1- und erhöhter Signalintensitäten in T2-gewichteten Sequenzen. Über den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten sistierten die Beschwerden aller Patienten spontan. Wilson et al. fassten daraufhin ihre Erkenntnisse unter dem neuen Begriff des „transienten Marrow Edema Syndrome“ zusammen. Dabei führten sie die MRT-Befunde auf einen transient erhöhten Wassergehalt innerhalb des Knochenmarks zurück, dessen auf den Gelenkbereich beschränkte Lokalisation durch das Szintigramm bestätigt wurde und laut den Autoren Evidenz einer begleitenden Hyperämie und erhöhtem Knochenmineralmetabolismus biete. Nichtsdestotrotz blieb die tatsächliche Ätiologie des Ödems unklar.

In den folgenden Jahrzehnten bis heute beschäftigten sich zahlreiche Autoren von Studien mit der Erforschung der beschriebenen Befunde und der Erklärung verschiedener hypothetischer Pathomechanismen und Begriffe.

1.2 Begrifflichkeiten

Für Veränderungen innerhalb des subchondralen Knochens im Sinne einer Bone Marrow Lesion werden heute verschiedenste Ursachen vermutet und es existieren in der Literatur dazu zahlreiche Begrifflichkeiten, die sich z.T. zwar auf andere Entstehungshypothesen stützen, aber auch überlappend eingesetzt werden können. Zunächst sollte zwischen drei grundsätzlichen Formen der BML unterschieden werden: mechanisch-traumatische BML, vaskulär-ischämische BML und BML anderer Pathologien.

1.2.1 Mechanisch-traumatische BML

Die mechanisch-traumatischen BML resultieren nach ihrem Entstehungsmechanismus einerseits als Folge von Knochenprellungen durch Einwirkung einer direkten oder indirekten Kraft oder andererseits nach Insuffizienzfrakturen bzw. sich wiederholenden Mikrotraumen bei erhöhter physikalischer Aktivität der Patienten. Histologisch findet man dabei Infraktionen, die innerhalb der Spongiosa lokalisiert

sind, Ödem, nekrotisierende Osteozyten und Blutungen ins Fettmark (Roemer et al. 2009). Bei dieser, gelegentlich auch als „okkulte“ Fraktur bei Verletzungen des Kniegelenks beobachteten, Form spricht man auch vom sogenannten „Bone Bruise“, wovon hauptsächlich jüngere aktive Patienten betroffen sind. Zum Verlauf dieser Läsionen existieren abweichende Meinungen innerhalb der Literatur. Die meisten Autoren schreiben traumatischen BML eine Tendenz zur Rückbildung zu, wobei die dafür vermuteten Zeiträume von Wochen bis Monaten bis zu 1-2 Jahren variieren (Roemer et al. 2009, Scher et al. 2008). Außerdem wird ein Fehlen von Langzeitfolgen, die nur auf die BML und nicht auf die Verletzung selbst zurückzuführen sind, vermutet (Scher et al. 2008).

1.2.2 Vaskulär-ischämische BML

Die zweite Form der BML sind die vaskulär-ischämischen. Manche Autoren (Roemer et al. 2009), die keine drei-geteilte Unterscheidung der BML wie hier erfolgt vornehmen, sondern nur zwei Kategorien führen, zählen diese BML zu den nicht-traumatischen. In der Tat ist es richtig, dass den zu dieser Gruppe gezählten Entitäten ein atraumatischer Entstehungsmechanismus zugrunde gelegt wird, doch wird mit der Bezeichnung „vaskulär-ischämisch“ eine genauere Spezifizierung der vermuteten Ätiologie vorgenommen. Bei dieser zweiten Gruppe von BML handelt es sich wohl um die komplexeste, da von einigen hier eingeordneten Formen weder Ätiologie noch Verlauf und Assoziationsfaktoren vollständig aufgeklärt worden sind. Hierunter fällt auch das transiente BML-Syndrom, also die von Lequesne bezeichnete transiente Osteoporose, die synonym zum BME-Syndrom von Wilson et al. zu sehen ist (Lequesne 1968, Wilson et al. 1988). Dieses Krankheitsbild kann zwar auch Knie- und Sprunggelenk betreffen, wird allerdings vornehmlich im Bereich der Hüfte, also des Femurkopfes, vorgefunden. Dabei sind die in der MRT diffus erscheinenden, relativ großen BML mit dem plötzlichen Auftreten von Gelenkschmerzen verbunden, andere Assoziationen fehlen. Charakteristisch für diese idiopathischen BML ist eine vollständige Rückbildung von Läsion und Schmerz innerhalb einiger Monate nach Beginn der Symptomatik (Roemer et al. 2009).

Ein Teil der vaskulär-ischämischen BML wird auch als Vorstufe der Osteonekrose (SONK = spontane Osteonekrose) oder einer Osteochondrosis dissecans angesehen. Dabei wurden SONK erstmals von Ahlbäck et al. (Ahlbäck et al. 1968) mit einem gehäuften Auftreten bei älteren Frauen beschrieben. Auch hier sind die

genauen Mechanismen noch unklar, was auch die Einteilung dieser Entität erschwert, da sowohl vaskuläre Theorien als auch mechanisch-traumatische oder post-operative Ursachen zur Entstehung von SONK diskutiert werden. Aber auch hier gilt als wichtigstes Charakteristikum ein unscharf begrenztes BML-Muster, dass dem der vaskulär entstandenen BML ähnelt (Roemer et al. 2009).

Ein mit den vorher beschriebenen BML vergleichbarer alleinstehender Begriff, der nicht-transiente BML bezeichnet, von denen ein Zusammenhang mit einer Gonarthrose vermutet wird, existiert bisher nicht. Diese möglicherweise Arthrose-assoziierten BML, die den hauptsächlichen Gegenstand dieser Arbeit darstellen, sind ebenso hier einzuordnen und benötigen noch einigen Forschungsaufwand, um vollständig beschrieben werden zu können.

Über die bereits beschriebenen Formen hinaus werden weitere BML dieser Gruppe z.B. auf periartikuläre Knocheninfarkte oder post-operative perifokale Ödeme zurückgeführt.

1.2.3 Andere BML-Pathologien und Übersicht

Zuletzt können manche MRT-Befunde, die sich wie eine BML darstellen, auch auf andere Pathologien, die bisher besser verstanden sind, zurückgeführt werden. Diese Gruppe der anderen BML, also nicht zu den beiden vorgenannten Gruppen klassifizierbaren, hat gemeinsam, dass die Läsionen größtenteils sekundär bzw. im Rahmen vorbestehender Erkrankungen entstanden sind.

Dazu zählen die inflammatorischen BML, die z.B. bei Entzündungsherden von Osteomyelitis, chronischer Polyarthrit oder anderer Arthritiden entstehen. Des Weiteren können auch benigne und maligne Neoplasien zur Ausbildung von BML führen. Dabei ist neben dem sekundären perifokalen Ödem auch die diffuse Infiltration des Knochenmarks z.B. durch Metastasen, Lymphome oder andere hämatologische Erkrankungen möglich, die dann im MRT ähnlich einer BML imponieren können (Roemer et al. 2009).

Die beschriebene Einteilung der allgemein im MRT-Befund feststellbaren BML zur einzelnen Gruppierung aufgrund des Entstehungsmechanismus ist sehr komplex und immer noch nicht für alle Formen eindeutig zu treffen. In den publizierten Arbeiten zu Risikofaktoren der möglicherweise mit Arthrose assoziierten BML und deren Korrelation mit Knieschmerzen und Arthrose, werden die Begriffe Bone Marrow Lesion (BML), Bone Marrow Edema (BME) und Bone Marrow Abnormality (BMA)

meist synonym verwendet und beziehen sich auf die nicht-traumatische idiopathische Form der BML bei Arthrosepatienten, wobei die meisten Studien aber nicht ausschließen können, dass hierunter bei der MRT-Befundung auch die transienten BML-Syndrome mitgezählt werden. Wenn im weiteren Verlauf dieser Arbeit von BML gesprochen wird, sind ausschließlich die idiopathischen Formen gemeint, die nicht einem Syndrom zugeordnet werden. Die Tabelle 1 gibt zusammenfassend nochmals einen Überblick über die wichtigsten Begrifflichkeiten, die im Zusammenhang mit BML stehen oder solche beschreiben (Tab. 1).

Tabelle 1: Begriffe, die im Zusammenhang mit BML stehen und ihre Bedeutungen

► <i>Bone Bruise</i>	mechanisch-traumatische BML, die Infraktionen der Spongiosa nach einem akuten Verletzungsereignis darstellen
► <i>Bone Marrow Abnormality</i>	BMA (deutsch: "Knochenmarkabnormalität"), synonym zu Bone Marrow Lesion (siehe dort)
► <i>Bone Marrow Edema</i>	BME (deutsch: "Knochenmarködem"), synonym zu Bone Marrow Lesion (siehe dort)
► <i>Bone Marrow Lesion</i>	BML (deutsch: "Knochenmarkläsion"), im MRT als unscharf begrenzte Region innerhalb des subchondralen Knochens mit erhöhter Signalintensität in T2- und erniedrigter Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen
► <i>idiopathische BML</i>	allgemeine Zusammenfassung aller BML-Formen, die nicht-traumatisch entstandene BML beschreiben (z.B. transientes BME-Syndrom, OA-assoziierte BML etc.)
► <i>OA-assoziierte BML</i>	BML, denen von einigen Autoren eine Korrelation mit dem Auftreten von Osteoarthrose zugeschrieben wird
► <i>Osteochondrosis dissecans</i>	osteochondrale Läsionen ungeklärter Ätiologie, die von BML umgeben sind; im Gegensatz zu SONK vor allem in der Adoleszenz und weniger Frauen
► <i>SONK</i>	spontane Osteonekrose ungeklärter Ätiologie
► <i>transientes BME-Syndrom</i>	synonym zur transienten Osteoporose (siehe dort)
► <i>transiente Osteoporose</i>	selbstlimitiertes Krankheitsbild unbekannter Ätiologie, dass durch eine diffuse BML im MRT charakterisiert ist

1.3 Histologie

Die Literatur verfügt über einige wenige Arbeiten (Hunter et al. 2009, Kazakia et al. 2013, Saadat et al. 2008, Zanetti et al. 2000) in denen histomorphologische Untersuchungen von BML aus dem Tibiaplateau und den Femurkondylen von Arthrosepatienten im Endstadium der Erkrankung vorgenommen wurden, die sich einer Arthroplastie unterzogen haben.

Demnach wurden übereinstimmend vor allen Dingen drei pathologische Hauptbefunde im Vergleich zwischen BML-tragendem und normalem Knochen vorgefunden: eine Fibrosierung des Knochenmarks mit gesteigertem fibrovaskulären Gewebewachstum, eine Reduktion der Knochenmineraldichte und Veränderungen innerhalb der trabekulären Architektur. Letzteres schlägt sich vor allem in verdickten Trabekeln nieder, die in ihrer Anzahl vermehrt erscheinen und weniger Zwischenräume aufweisen. Die abnormen, mehr plättchenförmigen Trabekel werden auch von Hunter et al. (Hunter et al. 2009) beschrieben, die weiterhin erklären, dass diese gefundenen Umbauten gegensätzlich zu den typischen Altersveränderungen der proximalen Tibia sind. Bei einem höheren Lebensalter der Patienten tritt hier normalerweise eine Ausdünnung der Trabekel auf und es findet ein Verlauf von einer plättchenförmigen Struktur hin zu einer eher stabähnlichen Struktur statt. Kazakia et al. (Kazakia et al. 2013) konstatieren auch, dass in jedem ihrer histologischen Schnitte die Nuclei innerhalb der Osteozyten zu erkennen waren und schließen daher auf eine gesteigerte Entwicklungsfähigkeit des von einer BML betroffenen Knochens und deuten dies als weiteres Anzeichen des hohen Turnover und der aktiven Knochenformation innerhalb der Läsionen. Weiter wurden in der Arbeit von Kazakia et al. auch histologische Untersuchungen des Knorpels, der den Läsionen aufliegt, durchgeführt. Hier fand man ein fortgeschrittenes Stadium von Degradation der kartilaginären Strukturen mit Auffaserungen und Erosion sowie eine gesteigerte Vaskularisierung oberhalb der Tidemark.

Obwohl die Beschreibung der pathologischen Histologie der BML aus den dazu veröffentlichten Studien im Wesentlichen übereinstimmend ausgefallen ist, kann man trotzdem von relativ unspezifischen Befunden sprechen. Umso bemerkenswerter sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse von Zanetti et al. (Zanetti et al. 2000). Hier wurde bei den 16 untersuchten Patienten festgestellt, dass keineswegs der komplette Bereich, der in der MRT die BML abbildet, aus pathologisch

verändertem Gewebe besteht. Vielmehr setzt sich das, in der T1-Wichtung hypointens dargestellte und damit als BML bezeichnete, Knochenareal zu fast dreiviertel (durchschnittlich 71%) aus normalem Gewebe zusammen, das sich in Fettmark, intakte Trabekel und Blutgefäße aufteilt. Mit nur 29% haben die pathologischen Veränderungen einen eher geringeren Anteil am in der Bildgebung detektierten Knochenareal. Aber auch Zanetti et al. (Zanetti et al. 2000) haben hierbei die schon beschriebenen Umbauten gefunden, die in ihrer Studie in absteigender Häufigkeit auf Knochenmarknekrose (in durchschnittlich 11% des BML-Bereichs), veränderte Trabekel (8%), Knochenmarkfibrose (4%), Knochenmarködem (4%) und Knochenmarkblutung (2%) entfallen sind. Dafür stellten die Autoren aber auch ödematöse Knochenbereiche in Zonen fest, die sich in der MRT völlig unauffällig dargestellt haben.

1.4 Diagnostik und Evaluation von BML

Während im Jahre 1959 die Erstbeschreiber von Läsionen, die heute als BML bezeichnet werden, bei ihren Untersuchungen noch das Röntgen zur Diagnostik einsetzten, stellt heute die Magnetresonanztomographie (MRT) das Mittel der Wahl zur Detektion von Veränderungen des subchondralen Knochens dar. Curtiss und Kincaid (Curtiss und Kincaid 1959) konnten Ende der 50er Jahre lediglich eine relativ ungenaue Knochendemineralisation auf den Röntgenaufnahmen erkennen, wogegen die MRT als eine hochsensible Untersuchungsmethode besser dazu geeignet ist, Veränderungen der gelenknahen Knochenstrukturen abzubilden. Damit ist sie in dieser Fragestellung der Standardröntgendiagnostik und der Computertomographie (CT) überlegen, die beide nicht in der Lage sind, BML darzustellen (Bassiouni 2010). BML als Areale erniedrigter Signalintensität in T1-gewichteten und erhöhter Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen der MRT sind zunächst aber nur ein unspezifisches Signalmuster, das bei den verschiedensten Krankheitsbildern mit möglicher Knochenbeteiligung vorkommen kann (Korompilias et al. 2009). Die folgenden vier Abbildungen zeigen MRT-Bilder T1- und T2-gewichteter Sequenzen, die ein Kniegelenk mit unauffälligem Knochensignal im Vergleich zu einem prävalenten BML im lateralen Femurkondylus abbilden (Abb. 1 bis 4).



Abbildung 1: T1 TSE (T1-gewichtete Turbo Spin Echo-Koronare) eines rechten Kniegelenks mit unauffälligem Knochensignal (Technische Eigenschaften: TR 550 ms, TE 17 ms, FOV 160 mm, matrix 512x512, ST 3 mm, gap 0,3 mm)



Abbildung 2: T1 TSE (T1-gewichtete Turbo Spin Echo-Koronare) eines rechten Kniegelenks mit BML: T1-Hyposignal im Bereich des lateralen Femurkondylus als Zeichen eines Knochenmarködems (Technische Eigenschaften: TR 550 ms, TE 17 ms, FOV 160 mm, matrix 512x512, ST 3 mm, gap 0,3 mm)



Abbildung 3: T2 SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery; T2-gewichtete Koronare mit Fettsättigung) eines rechten Kniegelenks mit unauffälligem Knochensignal (Technische Eigenschaften: TR 4120 ms, TE 14 ms, FOV 160 mm, matrix 560x560, ST 3 mm, gap 0,3 mm)

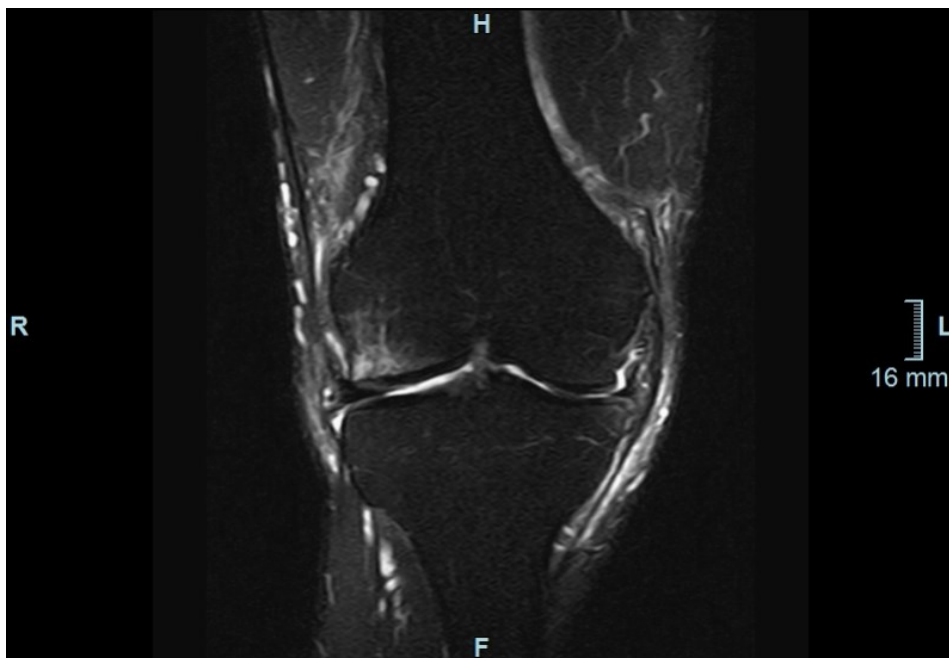


Abbildung 4: T2 SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery; T2-gewichtete Koronare mit Fettsättigung) eines rechten Kniegelenks mit BML: T2-Hypersignal im Bereich des lateralen Femurkondylus als Zeichen eines Knochenmarködems (Technische Eigenschaften: TR 4120 ms, TE 14 ms, FOV 160 mm, matrix 560x560, ST 3 mm, gap 0,3 mm)

Entscheidend zur weiteren Einordnung der BML ist die Zusammenschau mit anderen zeitgleich auftretenden subjektiven und objektiven Symptomen des jeweiligen Patienten, was die Vermutung eines genaueren Entstehungsmechanismus ermöglicht. Die Detektion einer BML im MRT-Bild alleine weist lediglich auf einen erhöhten Gehalt von intra- und extrazellulärer Flüssigkeit im Knochenmark hin, deren Pathomechanismus durch die Bildgebung aber nicht aufgeklärt werden kann. Dies hat zur Folge, dass von den vorher bereits genauer beschriebenen möglichen BML-Formen vor allen Dingen die folgenden Differentialdiagnosen in Betracht gezogen und abgeklärt werden sollten: transiente Osteoporose bzw. BME-Syndrom, Osteonekrose (SONK), okkultes Trauma/Bone bruise, infiltratives Neoplasma oder eine infektiöse Genese (Kesemenli et al. 2009). Möglich ist auch eine BML auf dem Boden einer Gonarthrose, wobei nicht zuletzt auch aufgrund der in diesem Zusammenhang noch nicht geklärten Assoziation mit der Arthrose, die Abklärung der behandelbaren Alternativen zunächst im Vordergrund stehen sollte.

Nichtsdestotrotz gilt die MRT T2-Relaxationszeit auch als sensitive Technik zur Detektion früher biochemischer Veränderungen im Knorpel, vor allem bezüglich Wassergehalt und Kollagenfaser-Orientierung, sodass dies ein probates Mittel zur Diagnostik früher Arthrostadien darstellen kann (Joseph et al. 2012). Die Osteoarthritis als heterogene Erkrankung, wird hauptsächlich klinisch und im Röntgenbild diagnostiziert und ist charakterisiert durch Gelenkdegeneration mit progressivem Verlust von hyalinem Gelenkknorpel sowie der Entwicklung subchondraler Sklerose und Degradation von Meniskus und Knochenmark (Joseph et al. 2012). Aber auch die MRT bietet z.B. über die Beurteilung von Knorpeldefekten Möglichkeiten zur Abschätzung des Arthrosegrades an. Dazu existieren derzeit vorrangig vier semiquantitative Scoring-Systeme, die neben den kartilaginären Strukturen auch den subchondralen Knochen in ihre MRT-basierte Beurteilung der Gonarthrose einbeziehen: Whole Organ Magnetic Imaging Score (WORMS), Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS), Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS) und Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) (Xu et al. 2012). In der Praxis interessiert dabei vor allem auch die Evaluation der BML hinsichtlich ihrer Größe und Lokalisation. Die Verwendung dieser Scoring-Methoden erfährt derzeit großen Zuspruch in den in diese Metaanalyse eingeschlossenen Studien und hat dadurch eine hohe Bedeutung bei der Untersuchung der Risikofaktoren von BML und deren Assoziation zu Knorpelschäden und Arthrose.

2. Zielstellung

Das Ziel dieser systematischen Literaturrecherche mit anschließender Metaanalyse war es, mit idiopathischen BML assoziierte Faktoren bzw. die Risikofaktoren prävalenter BML zu identifizieren. Des Weiteren sollte es Gegenstand des Reviews und der finalen Auswertung sein, den Einfluss des Vorhandenseins von BML auf Kniesymptome, Knorpelschäden und die Arthroseprogression zu untersuchen.

3. Material und Methode

Bei der Umsetzung dieses systematischen Literaturreviews und der sich daran anschließenden Metaanalyse wurden die PRISMA-Checklisten (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) eingehalten (Ziegler und König 2011).

Es erfolgte ein systematisches Literaturreview in den Literaturdatenbanken PubMed, EMBASE, Web of Science und Cochrane unter den Suchbegriffen [[bone marrow lesion] AND [knee]] sowie [[bone marrow edema] AND [knee]] mit dem 31.12.2013 als Stichtag. Nach Ausschluss von Duplikaten wurde zunächst ein Titel-Abstract-Interview durch zwei Untersucher durchgeführt. In der sich anschließenden Observer-Konferenz wurden die relevanten Publikationen für die folgende Volltextlesung ausgewählt. Zum Einschluss in die Untersuchung kamen bevölkerungsbasierte Querschnittuntersuchungen, Längsschnittuntersuchungen bzw. Kohortenstudien sowie Fallkontrollstudien in englischer und deutscher Sprache in Frage. Letztendlich wurden über diese Kriterien hinaus nur Studien eingeschlossen, die eine exakte Beschreibung der BML vorgenommen haben und bei denen eine konkrete Angabe zum Gerätetyp des MRT vorlag. Wurden dagegen in Arbeiten nur Häufigkeiten von BML ohne klare Klassifikation gelistet, so erfolgte schließlich deren Ausschluss aus der Auswertung. Bei der Volltextlesung wurden entweder die angegebenen Effektstärken übernommen oder diese, sofern möglich, aus den publizierten Rohdaten berechnet. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden nicht nur

Publikationen mit dem Vorliegen der oben genannten Kriterien, sondern darüber hinaus noch klinische Verlaufsstudien bzw. Fallserien ohne Kontrollgruppen.

Bis zum 31.10.2015 erfolgten über den Zeitraum der Auswertung in PubMed regelmäßige Updates. Die dabei gefundenen Publikationen wurden regelmäßig ergänzt sowie eine Durchsicht der bislang zum Thema der BML publizierten systematischen Reviews vorgenommen.

Zur Ermittlung der Interobserver-Reliabilität wurde der Kappa-Index berechnet. Zur Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien wurde der modifizierte Cochrane Methodological Score (CMS) verwendet (Higgins und Green 2011). Die entsprechenden Kriterien dazu sind in Tabelle 2 dargestellt (Tab. 2).

Tabelle 2: Kriterien für die Beurteilung der methodischen Qualität der Studien

Item	Kriterium
-------------	------------------

Studienpopulation

- | | |
|-----|--|
| ► 1 | Auswahl zu einem bestimmten Zeitpunkt |
| ► 2 | Fälle und Kontrollen stammen aus der gleichen Population |
| ► 3 | Teilnahmerate >80% |
| ► 4 | ausführliche Beschreibung der Basisdaten |

Beschreibung des Risikofaktors

- | | |
|-----|--|
| ► 5 | Expositionsermittlung war verblindet |
| ► 6 | Expositionsermittlung erfolgte für alle Fälle und Kontrollen in der gleichen Weise |
| ► 7 | Expositionsermittlung erfolgte vor MRT |

Assessment des Ergebnisses

- | | |
|------|--|
| ► 8 | gleiches Assessment in einem Teil der Studie |
| ► 9 | Überprüfung der Reproduzierbarkeit des Assessments |
| ► 10 | exakte Beschreibung der BML |

Studiendesign

- | | |
|------|-------------------------|
| ► 11 | prospektiv |
| ► 12 | Follow-up über 2 Jahre |
| ► 13 | Lost for Follow-up <20% |

Auswertung und Datenpräsentation

- | | |
|------|------------------------------|
| ► 14 | übersichtlich und angemessen |
| ► 15 | Eingabe adjustiert werde |

Die statistische Auswertung erfolgte mit einer speziellen Metaanalyse-Software (Stats Direct V3, und Comprehensive Meta Analysis; V2, Biostat, Englewood, NJ, USA). Effektstärken für die Risikofaktoren bzw. für die assoziierten Faktoren in Form von OR (Odds Ratio) und RR (Rate Ratio) wurden entweder aus den Originalpublikationen übernommen oder berechnet. Alle Berechnungen erfolgten im Random-Effects-Model (DerSimonian-Laird) (Rustenbach 2003). Für alle berechneten Risiken ist das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) ermittelt worden. Alle wesentlichen Ergebnisse wurden graphisch in Forest Plots dargestellt. Der mögliche Publikationsbias wurde in Funnel Plots aufgezeigt. Die Heterogenität der Studien wurde durch den I^2 -Wert (inconsistency) nach Higgins et al. ermittelt (Higgins et al. 2003). Dabei konnten Werte zwischen 0% (komplette Übereinstimmung) und 100% (absoluter Widerspruch) entstehen.

4. Ergebnisse

In der primären Literaturrecherche ergaben sich insgesamt 1331 Funde zu den bei Material und Methode benannten Stichworten in den durchsuchten Datenbanken. Hiervon wurden zunächst in der Titeldurchsicht 1004 Arbeiten als nicht relevant ausgeschlossen. Dies hatte zur Folge, dass von 327 Publikationen die Abstracts gelesen wurden, wobei wiederum 59 als nicht relevant befunden und ebenfalls ausgeschlossen wurden. So erreichten schließlich 268 Studien aus der primären Recherche die Volltextlesung.

Danach wurden weitere 242 Volltexte ausgeschlossen, wobei die verbliebenen 26 Stück die, ebenfalls vorher schon beschriebenen, Kriterien erfüllten und gemeinsam mit vier weiteren Studien, die sich aus sekundären Funden und regelmäßigen Updates ergeben hatten, in das vorliegende systematische Review mit anschließender Metaanalyse eingeschlossen werden konnten (Abb. 5).

Die finale Auswertung bezog somit insgesamt 30 Publikationen ein. Hierzu stellt die Tabelle 3 eine alphabetische Übersicht der Arbeiten bereit und weist deren wesentliche Merkmale bezüglich Studiensetting und -design sowie den berechneten Cochrane Methodological Score (CMS) aus (Tab. 3). Der Kappa-Index für die Interobserver-Reliabilität betrug hierbei 0,79.

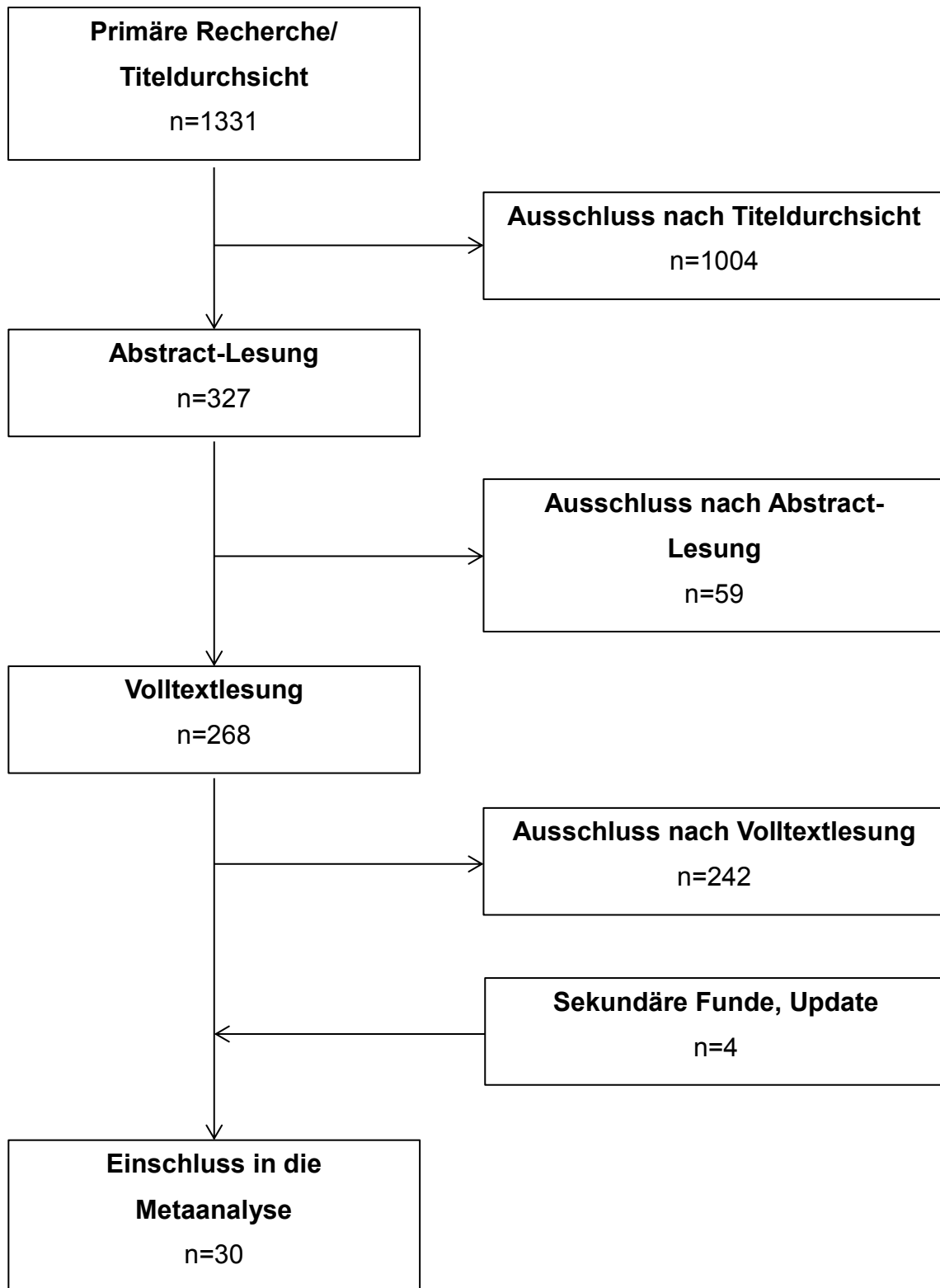


Abbildung 5: Flowchart des Einschlussprozesses

Tabelle 3: Alphabetische Übersicht der 30 in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Land	Projekt	n (Personen)	n (Kniegelenke)	Einschlusskriterien	Studiendesign	Follow-up-Zeitraum	MRT-Technik	CMS [%]
Baranyay et al. 2007	AUS	Melbourne Collaborative Cohort Study	297	297	keine klin. oder radiolog. OA	prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	---	1.5T Ganzkörper-MRT (Intera, Philips Medical Systems)	80
Carnes et al. 2012	AUS	Tasmanian Older Adult Cohort Study	395	395	Pat. mit und ohne vorbestehende OA	Längsschnittuntersuchung	2,9 Jahre	1.5T Ganzkörper-MRT (Picker, Cleveland)	50
Crema et al. 2013	USA	MOST	1350	1351	erhöhtes Risiko od. bestehende OA	Längsschnittuntersuchung	30 Monate	1.0T Extremitäten-MRT (ONI, MSK Extreme, GE Healthcare)	50
Davies-Tuck et al. 2010	AUS	Melbourne Collaborative Cohort Study	271	271	asymptomatische Pat. zu Einschluss	prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	2 Jahre	1.5T Ganzkörper-MRT (Philips Medical Systems)	92
Dore et al. 2010	AUS		405	405	Pat. mit und ohne vorbestehende OA	prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	2,7 Jahre	1.5T Ganzkörper-MRT (Picker, Cleveland)	90
Driban et al. 2011	USA		107	107	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	bevölkerungsbasierte Querschnittuntersuchung	24 Monate	1.5T MRT (Siemens Magnetom Avanto)	70
Felson et al. 2003	USA		223	223	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	15 bzw. 30 Monate	1.5T MRT (Signa, General Electric Corporation)	50
Garnero et al. 2005	FRA		377	377	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	3 Monate	0.2T Extremitäten-MRT oder 1.5T Ganzkörper-MRT	60

Guermazi et al. 2013	USA	Framingham-Studie	710	710	keine klin. oder radiolog. OA	bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	---	1.5T MRT (Siemens Medical Systems)	70
Guymmer et al. 2007	AUS		176	176	nur weibliche Pat. ohne klin. OA	Querschnittuntersuchung	---	1.5T Ganzkörper-MRT (Philips)	80
Hayashi et al. 2012	USA	MOST	1422	1881	erhöhtes Risiko od. bestehende OA	prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	30 Monate	1.0T MRT (OrthOne, ONI Medical Systems)	80
Hernandez-Molina et al. 2008	USA	Boston-Studie	258	258	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	15 bzw. 30 Monate	1.5T MRT (Signa, GE Medical Systems)	60
Hunter et al. 2006	USA	Boston-Studie	217	217	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	15 bzw. 30 Monate	1.5T MRT (Signa, GE Medical Systems)	75
Joseph et al. 2012	USA	OAI	289	289	Patienten mit erhöhtem OA-Risiko	Längsschnittuntersuchung	3 Jahre	3.0T MRT (Magnetom Trio, Siemens)	70
Kijowski et al. 2005	USA		132	132	Pat. mit Knorpeldefekt u. Arthroskopie	Querschnittuntersuchung	---	1.5T MRT (GE Medical Systems)	60
Kim et al. 2013	KOR	Hallym-Aging-Studie	358	358	Pat. mit und ohne Knie-schmerzen	bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	---	1.5T MRT (Philips)	40
Kornaat et al. 2007	NL	GARP-Studie	182	182	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	2 Jahre	1.5T MRT (Philips Medical Systems)	60
Kothari et al. 2010	USA	MAK-2-Studie	177	177	Pat. mit symptomatischer Gonarthrose	Längsschnittuntersuchung	2 Jahre	1.5T (162 Pat.) u. 3.0T (15 Pat.) Ganzkörper-MRT (GE Healthcare)	70

Lo et al. 2009	USA	OAI	160	160	Pat. mit symp- tomatischer Gonarthrose	Querschnitt- untersuchung	---	1.5T MRT (Siemens)	70
Lowitz et al. 2013	GER	Polka-Studie	26	k.A.	Pat. mit primärer OA	Fall-Kontroll-Studie	---	1.5T MRT (Siemens Magnetom Avanto)	50
Pessis et al. 2003	FRA		20	20	Pat. mit symp- tomatischer OA Arthroskopie	Längsschnitt- untersuchung	1 Jahr	0.2T muskulo- skelettale MRT (Arto- scan, Esaote Biomedica)	40
Phan et al. 2005	USA		40	k.A.	Pat. mit und ohne vorbe- stehende OA	Längsschnitt- untersuchung	1,4 bis 2,4 Jahre	1.5T MRT (Signa, GE Medical Systems)	40
Ratzlaff et al. 2013	USA	OAI	115	k.A.	Pat. mit symp- tomatischer Gonarthrose	Querschnitt- untersuchung	---	3.0T MRT (Siemens Trio)	70
Roemer et al. 2009	USA	MOST	373	395	erhöhtes Risiko od. be- stehende OA	Längsschnitt- untersuchung	30 Monate	1.0T MRT (OrthOne, ONI Medical Systems)	70
Scher et al. 2008	USA		65	73	Pat. mit und ohne vorbe- stehende OA	Längsschnitt- untersuchung	3 Jahre	1.0T oder 1.5T MRT (GE Magnet)	50
Sharma et al. 2014	USA	OAI	849	849	Patienten ohne OA	prospektive be- völkerungsbasierte Kohortenstudie	12 bzw. 48 Monate	3.0T MRT (Trio, Siemens)	90
Tanamas et al. 2010	AUS	Tasmanian Older Adult Cohort Study	109	109	Pat. mit symp- tomatischer Gonarthrose	Längsschnitt- untersuchung	2 Jahre	1.5T Ganzkörper- MRT (Signa, GE Medical Systems)	90
Wluka et al. 2008	AUS	Melbourne Collaborative Cohort Study	271	271	asymptoma- tische Pat.	Längsschnitt- untersuchung	2 Jahre	1.5T Ganzkörper- MRT (Philips)	80

Zhai et al. 2006	AUS	Tasmanian Older Adult Cohort Study	500	500	Pat. mit und ohne vorbe- stehende OA	Querschnitt- untersuchung	---	1.5T Ganzkörper- MRT	90
Zhao et al. 2011	CHN		33	k.A.	Pat. mit OA u. gesunde Kontrollen	Fall-Kontroll-Studie	1 Jahr	3.0T MRT (Signa, GE Healthcare)	50

Legende: AUS = Australien, CHN = China, FRA = Frankreich, GARP = Genetics Osteoarthritis and Progression, GER = Deutschland, k.A. = keine Angabe, klin. = klinisch, KOR = Südkorea, MAK-2 = Mechanical Factors in Arthritis of the Knee 2, MOST = Multicenter Osteoarthritis Study, NL = Niederlande, OA = Osteoarthrose, OAI = Osteoarthritis Initiative, od. = oder, Pat. = Patienten, radiolog.= radiologisch, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

4.1 Rohe BML-Prävalenz

Die durchschnittliche Häufigkeit der BML aller Studien, die unabhängig von eingesetzter MRT-Technik oder angewandter diagnostischer Kriterien innerhalb der einzelnen Arbeiten berechnet wurde, betrug 32,7% (95%-KI 26,6-40,0; $p < 0,001$) (Abb. 6). Dabei belief sich die Heterogenität auf $I^2 = 98,3\%$ (95%-KI 98,1-98,5; $p < 0,001$) (Abb. 7).

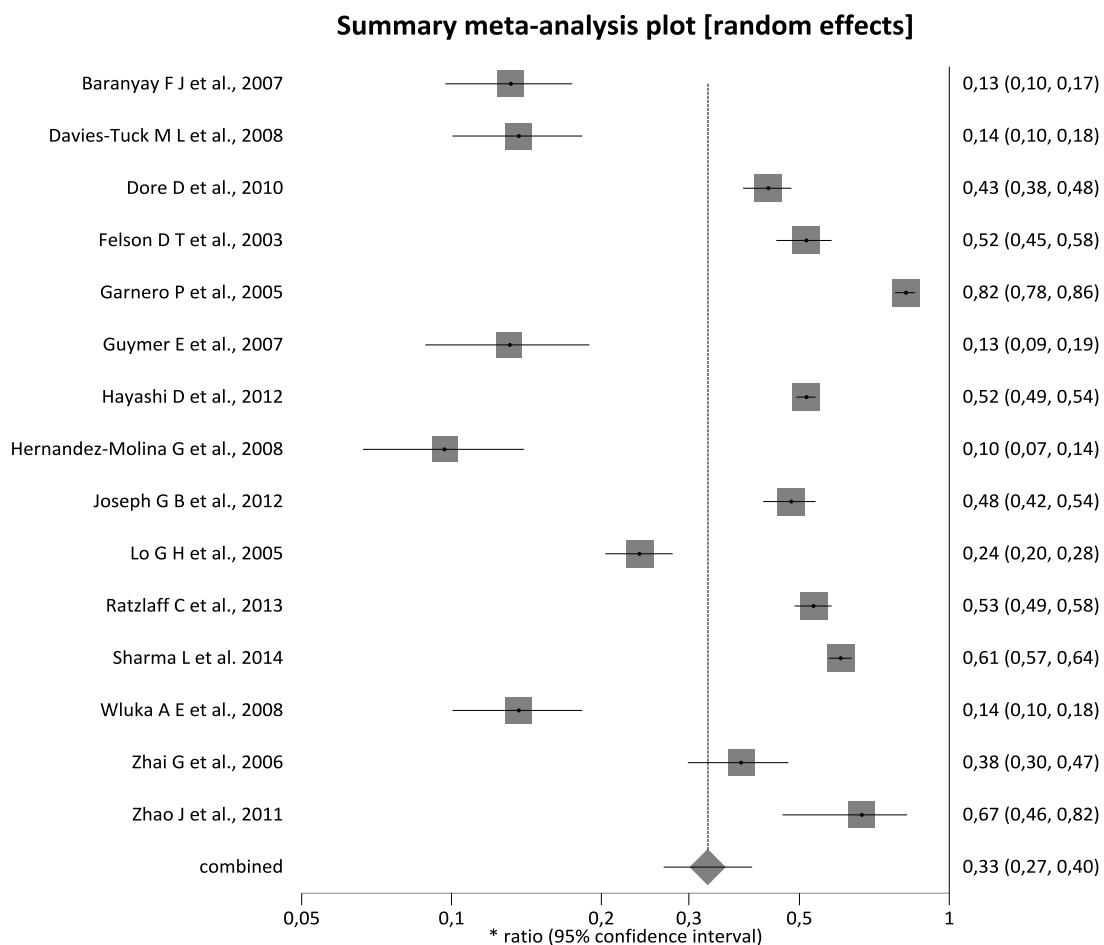


Abbildung 6: Häufigkeit von BML – Forest Plot

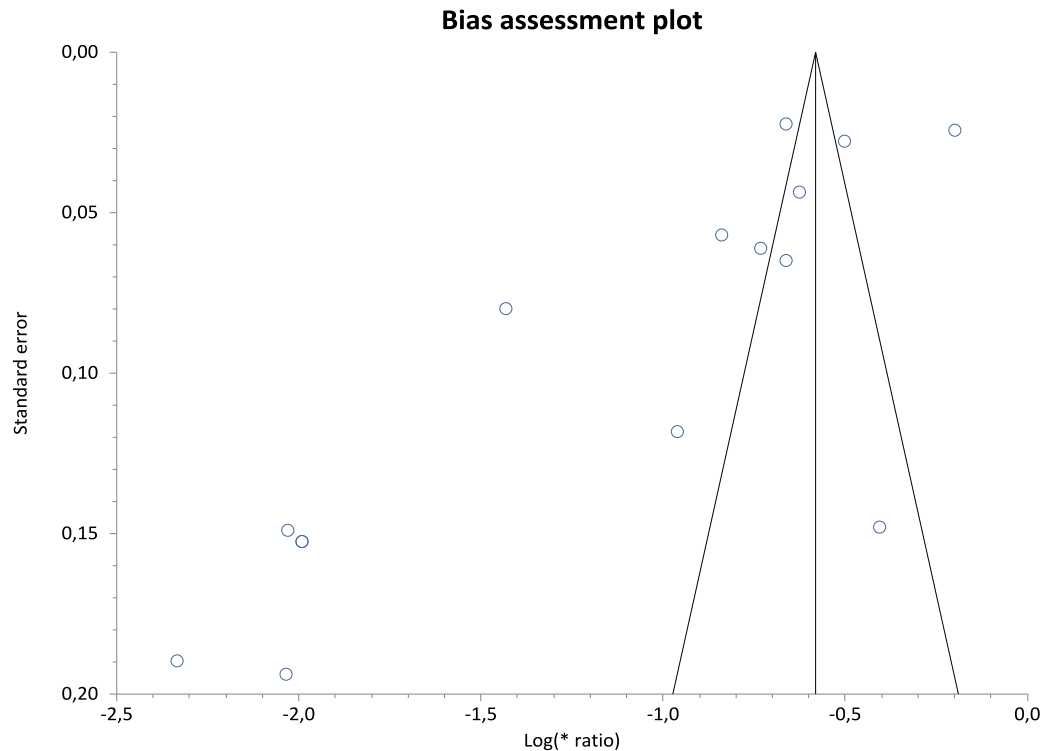


Abbildung 7: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML – Funnel Plot

Tatsächlich waren jedoch Prävalenz-Schwankungen zwischen 13 und 80% bei den in die Auswertung eingeschlossenen Arbeiten zu konstatieren.

Unterschiede in der Gesamtprävalenz konnten so z.B. in Abhängigkeit von der jeweils verwendeten Untersuchungstechnik gefunden werden. Fand in den Studien die Durchführung der MRT mit 1.5-Tesla-Geräten statt, so betrug die durchschnittliche Prävalenz der BML nur 27,7% (95%-KI 21,8-35,2; $p < 0,001$) mit einer Heterogenität von $I^2 = 97,8\%$ (95%-KI 97,3-98,1).

Wurden hingegen 3.0-Tesla-Geräte verwendet, betrug die durchschnittliche BML-Häufigkeit sogar 59,7% (95%-KI 41,8-85,1; $p = 0,004$) mit einer ähnlichen Heterogenität von $I^2 = 98,3\%$ (95%-KI 97,4-98,8).

4.2 BML-Verteilung innerhalb der Gelenkkompartimente

Das systematische Review ergab verschiedene Häufigkeiten der BML innerhalb der einzelnen Gelenkkompartimente.

Die auf das Gelenkkompartiment bezogenen BML-Häufigkeiten, die die einzelnen Studien ermittelt haben, sind in Tabelle 4 aufgeführt worden (Tab. 4).

Tabelle 4: Häufigkeit der BML in den Gelenkkompartimenten

Autoren/Studie	medial		lateral		p
	Prävalenz [%]	95%-KI	Prävalenz [%]	95%-KI	
Baranyay et al. 2007	59,0	43,2-73,1	53,8	38,3-68,6	0,648
Davies-Tuck et al. 2008	67,6	51,1-80,6	37,8	23,9-54,2	0,012
Dore et al. 2010	57,1	49,7-64,3	42,9	35,7-50,3	0,008
Felson et al. 2003	65,2	56,1-73,3	34,8	26,7-43,9	<0,001
Garnero et al. 2005	30,1	25,2-35,4	69,9	64,6-74,8	<0,001
Guymet et al. 2007	69,6	48,5-84,7	30,4	15,3-51,5	0,010
Hayashi et al. 2012	66,7	63,7-69,6	33,3	30,4-36,3	<0,001
Hernandez-Molina et al. 2008	48,0	29,6-66,9	44,0	26,3-63,4	0,777
Joseph et al. 2012	40,5	30,0-52,0	59,5	48,0-70,0	0,022
Lo et al. 2005	74,8	66,2-81,8	25,2	18,2-33,8	<0,001
Lowitz et al. 2013	61,8	44,7-76,3	38,2	23,7-55,3	0,055
Ratzlaff et al. 2013	71,2	65,0-76,7	35,8	29,9-42,2	<0,001
Wluka et al. 2008	67,6	51,1-80,6	37,8	23,9-54,2	0,012
Zhai et al. 2006	63,6	48,6-76,4	36,4	23,6-51,4	0,012
Zhao et al. 2011	35,7	15,7-62,4	64,3	37,6-84,3	0,136

Dabei wurden BML mit einer Kompartiment-spezifischen Prävalenz von 58,7% (95%-KI 52,5-65,8; $p < 0,001$) unabhängig von der angewandten Untersuchungstechnik am häufigsten im Bereich des medialen Kompartiments detektiert (Abb. 8). Hier betrug die Heterogenität $I^2 = 87,6\%$ (95%-KI 81,5-91,0; $p < 0,001$) (Abb. 9).

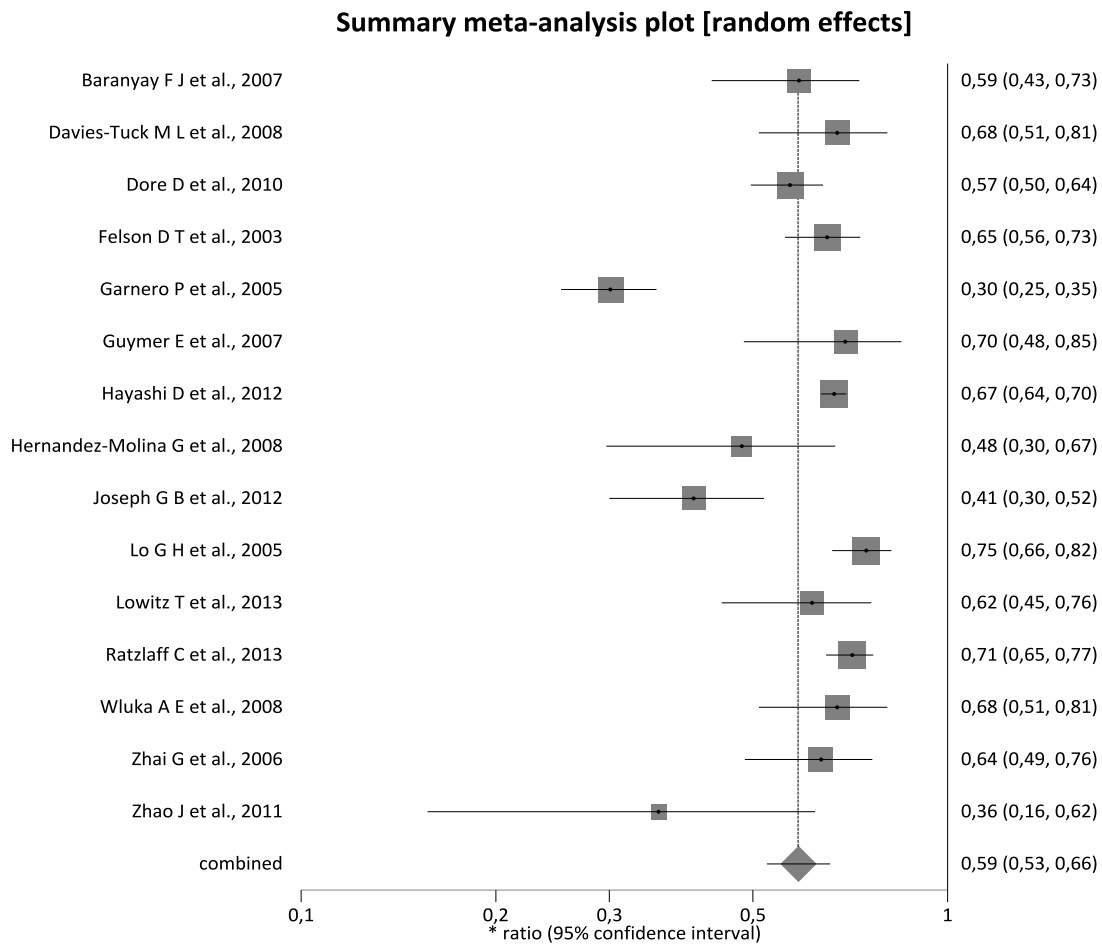


Abbildung 8: Häufigkeit von BML im medialen Kompartiment – Forest Plot

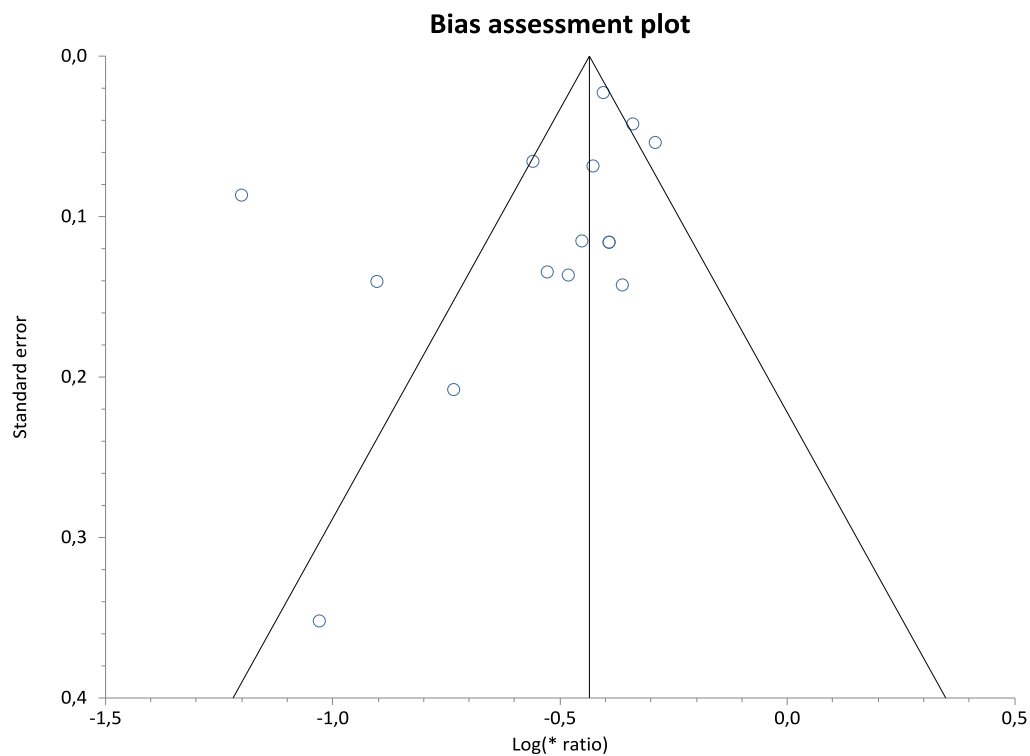


Abbildung 9: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML im medialen Kompartiment – Funnel Plot

Im lateralen Gelenkkompartiment wurden dagegen mit 41,7% (95%-KI 33,8-51,3; $p < 0,001$) weniger BML als im medialen Bereich ermittelt ($I^2 = 93,5\%$ [95%-KI 91,4-94,9]; $p < 0,001$) (Abb. 10 und 11).

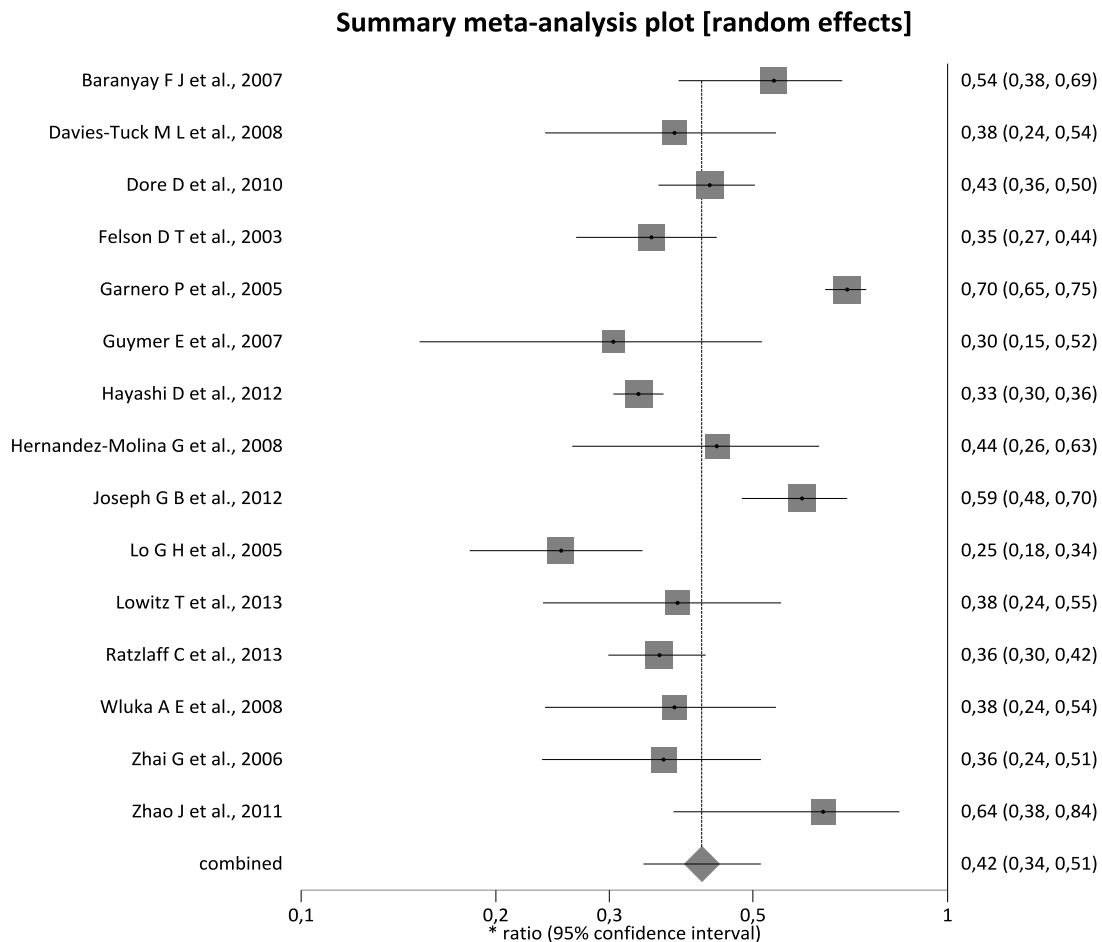


Abbildung 10: Häufigkeit von BML im lateralen Kompartiment – Forest Plot

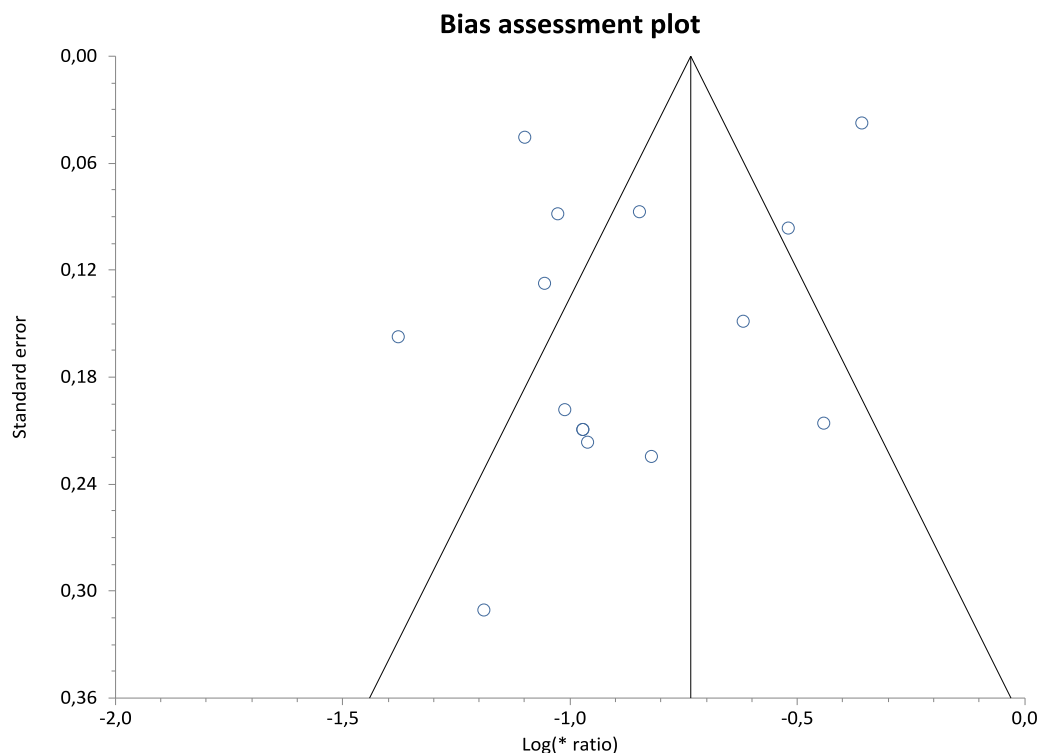


Abbildung 11: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML im lateralen Kompartiment – Funnel Plot

Nur zwei der einbezogenen Studien gaben Häufigkeiten von BML innerhalb der Patella an. Dort fanden Joseph et al. (Joseph et al. 2012) in einer 289 Probanden großen Studienpopulation mit dem Risiko für – jedoch ohne vorbestehende – Gonarthrose, in 26,9% aller untersuchten Kniegelenke BML vor. Bei der Untersuchung eines lediglich 24 Personen zählenden Patientenkollektiv, mit vorbestehender Gonarthrose, konstatierten Zhao et al. (Zhao et al. 2011) eine Häufigkeit von 44,0% vorbestehender BML im Bereich der Patella. Hierbei tragen jedoch die beiden verschiedenen Studiendesigns, insbesondere die Größen der Studienpopulationen und Einschlusskriterien der Probanden, zu einer Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit der jeweiligen Prävalenzen innerhalb der Patella bei.

4.3 Risikofaktor Lebensalter

Einige Publikationen haben die BML-Prävalenz zwischen verschiedenen Altersgruppen unterschieden (Baranyay et al. 2007, Dore et al. 2010, Guermazi et al. 2013, Guymer et al. 2007, Kim et al. 2013, Sharma et al. 2014). Wie die durchgeführte Metaanalyse zeigt, konnte bei einer Odds Ratio von 1,05 (95%-KI 0,9-1,3) kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Häufigkeit von BML nachgewiesen werden ($p=0,127$) (Abb. 12). Die Heterogenität belief sich dabei auf $I^2 = 62,6\%$ (95%-KI 0,0-82,6; $p=0,02$) (Abb. 13).

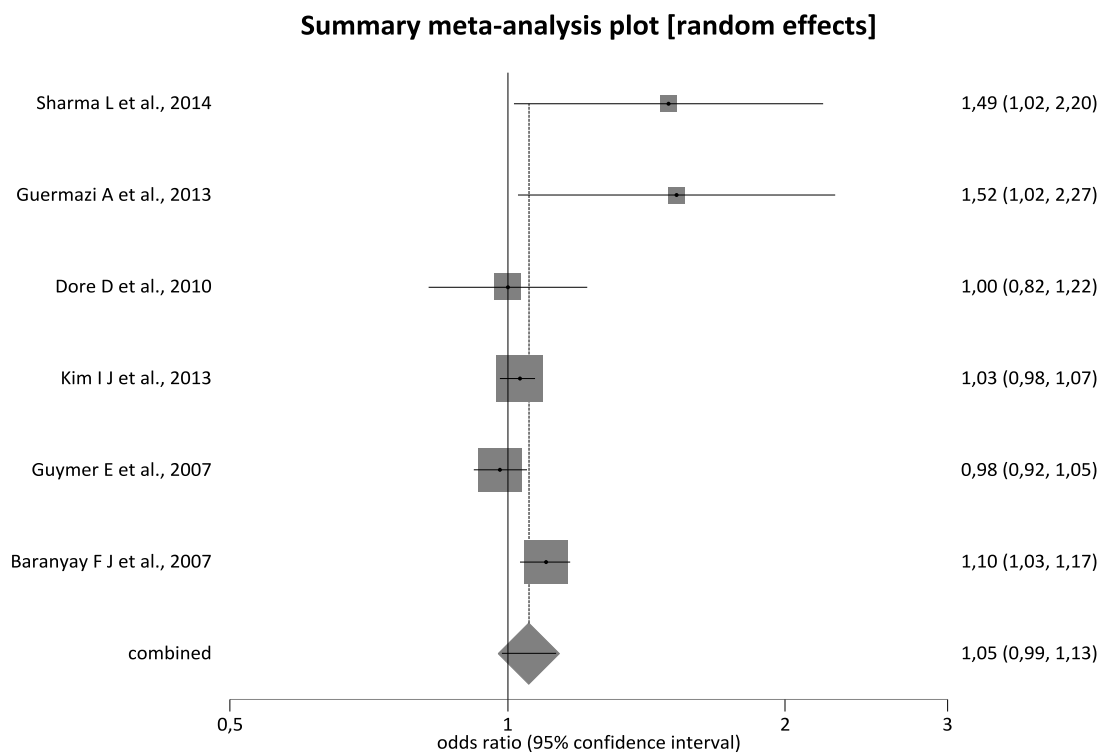


Abbildung 12: Risiko des Auftretens von BML in Abhängigkeit vom Lebensalter – Forest Plot

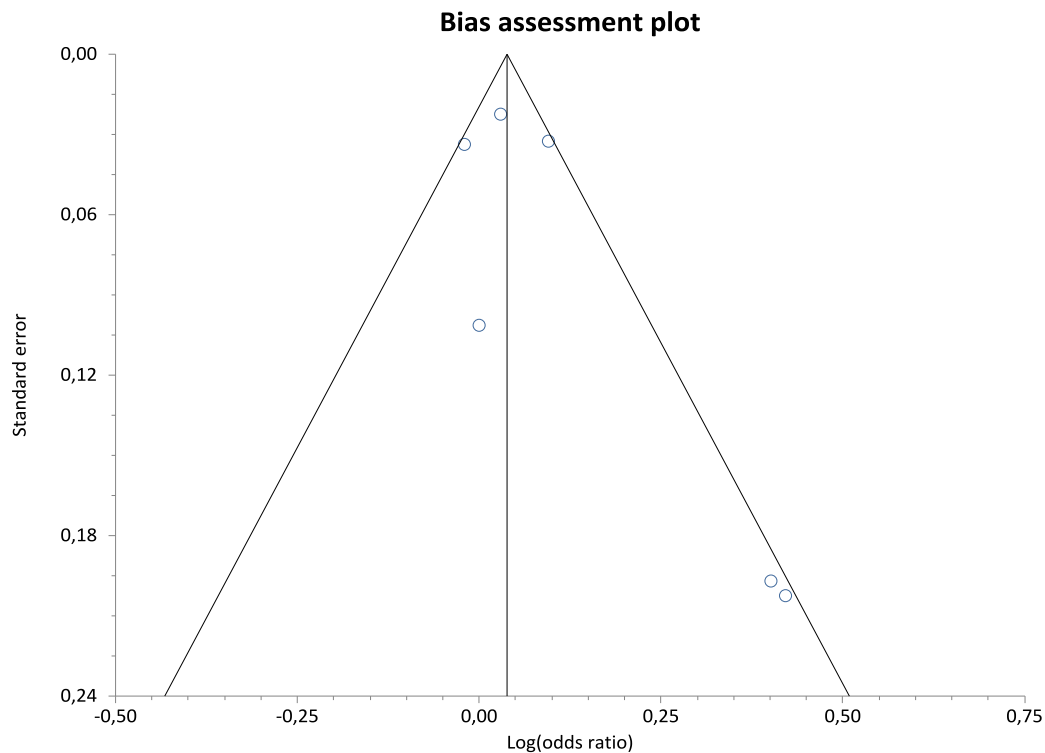


Abbildung 13: Publikationsbias beim Risiko des Auftretens von BML in Abhängigkeit vom Lebensalter – Funnel Plot

4.4 Risikofaktor Geschlecht

Insgesamt sieben der eingeschlossenen Arbeiten haben sich mit der Assoziation zwischen Geschlecht der Patienten und der BML-Häufigkeit beschäftigt (Baranyay et al. 2007, Davies-Tuck et al. 2010, Dore et al. 2010, Guermazi et al. 2013, Kim et al. 2013, Sharma et al. 2014, Tanamas et al. 2010).

Hierbei zeigte sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere BML-Prävalenz aufweisen, wobei das Risiko weiblicher Patienten zur Ausbildung einer BML um den Faktor 1,3 erhöht ist ($OR=1,3$ [95%-KI 1,1-1,7]; $p=0,009$) und damit nur eine leichte Risikosteigerung für Frauen vorliegt (Abb. 14). Die Heterogenität betrug dabei $I^2=38,3\%$ (95%-K 0-72,8; $p=0,136$) (Abb. 15).

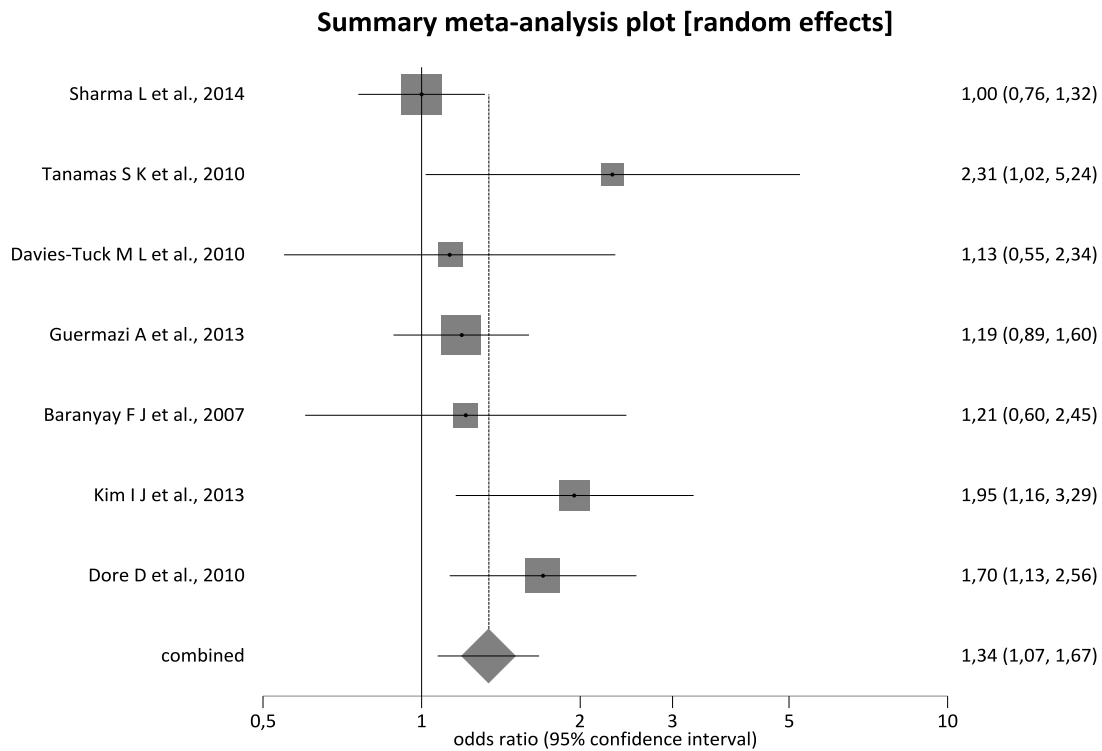


Abbildung 14: Geschlechtsspezifische Prävalenz von BML – Forest Plot

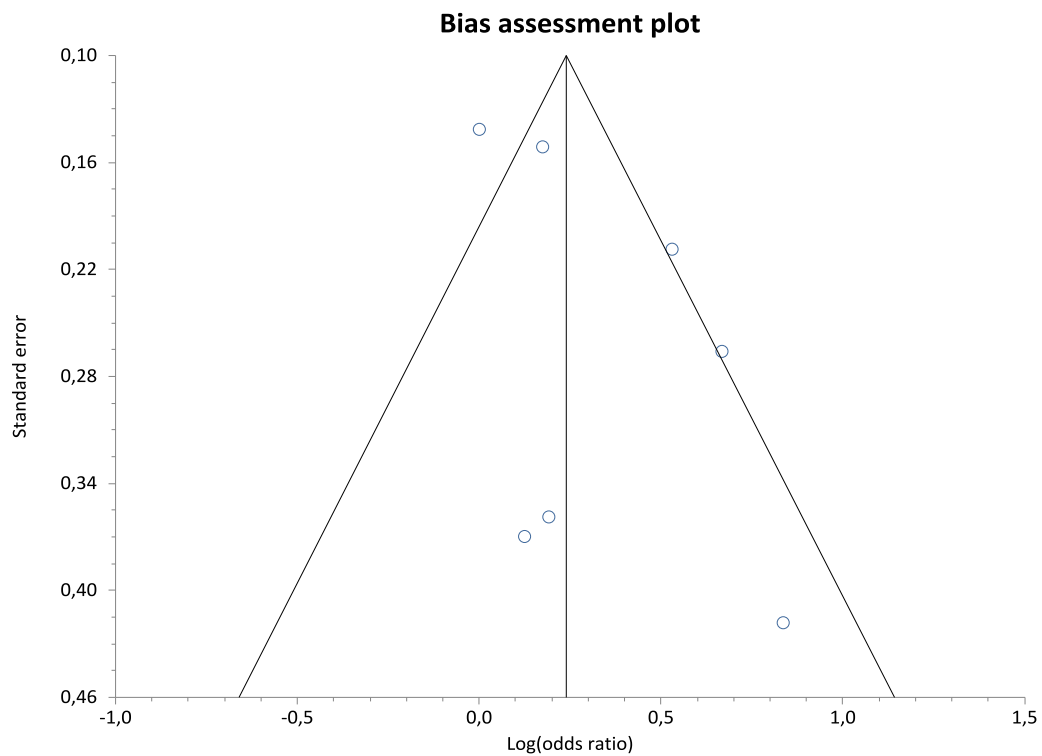


Abbildung 15: Publikationsbias bei der geschlechtsspezifischen Prävalenz von BML – Funnel Plot

4.5 Risikofaktor Körpergewicht und alimentäre Faktoren

Die Auswertung von sieben der eingeschlossenen Studien (Baranyay et al. 2007, Davies-Tuck et al. 2008, Dore et al. 2010, Guermazi et al. 2013, Guymer et al. 2007, Kim et al. 2013, Sharma et al. 2014), die sich als einzige mit der Assoziation zwischen Übergewicht und Adipositas und dem Vorhandensein von BML beschäftigt haben, ergab dazu eine OR von 1,1 (95%-KI 1,1-1,2; $p < 0,001$) (Abb. 16). Dieses Ergebnis konnte somit keinen sicheren Einfluss von Übergewicht und Adipositas, bzw. deren Surrogatparameters BMI, auf die BML-Prävalenz nachweisen. Die Heterogenität belief sich auf $I^2 = 47,1\%$ (95%-KI 0-76,0; $p = 0,078$) (Abb. 17).

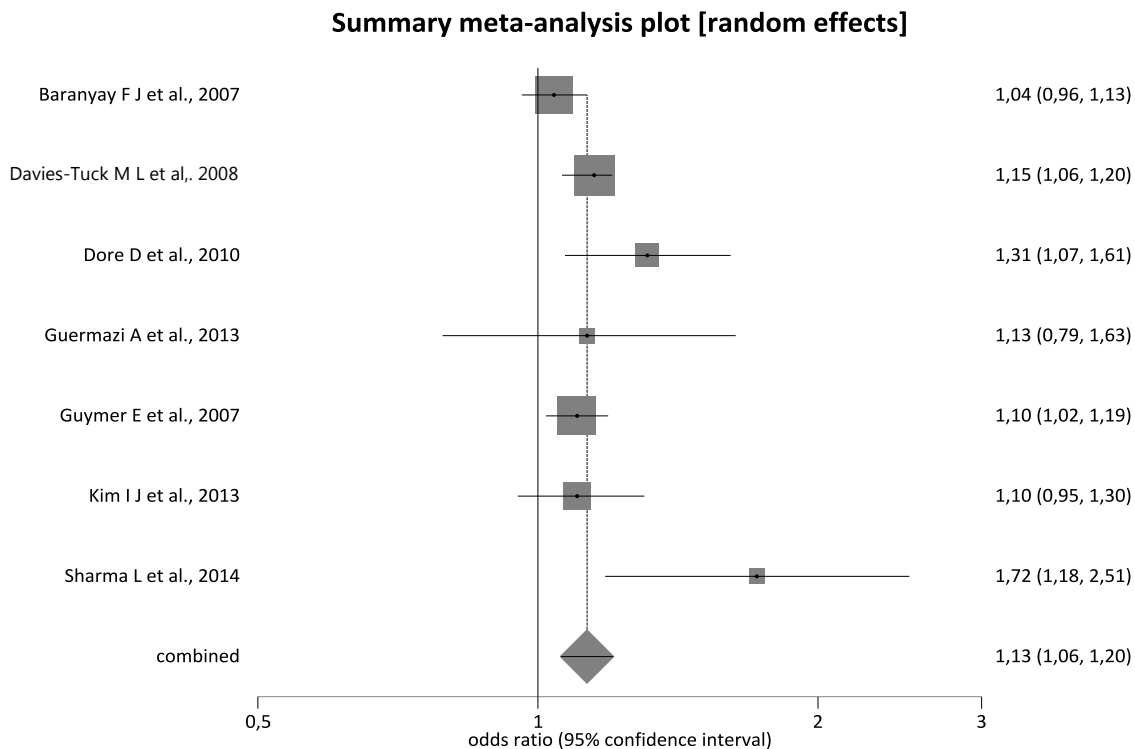


Abbildung 16: Assoziation von Körpergewicht und BML – Forest Plot

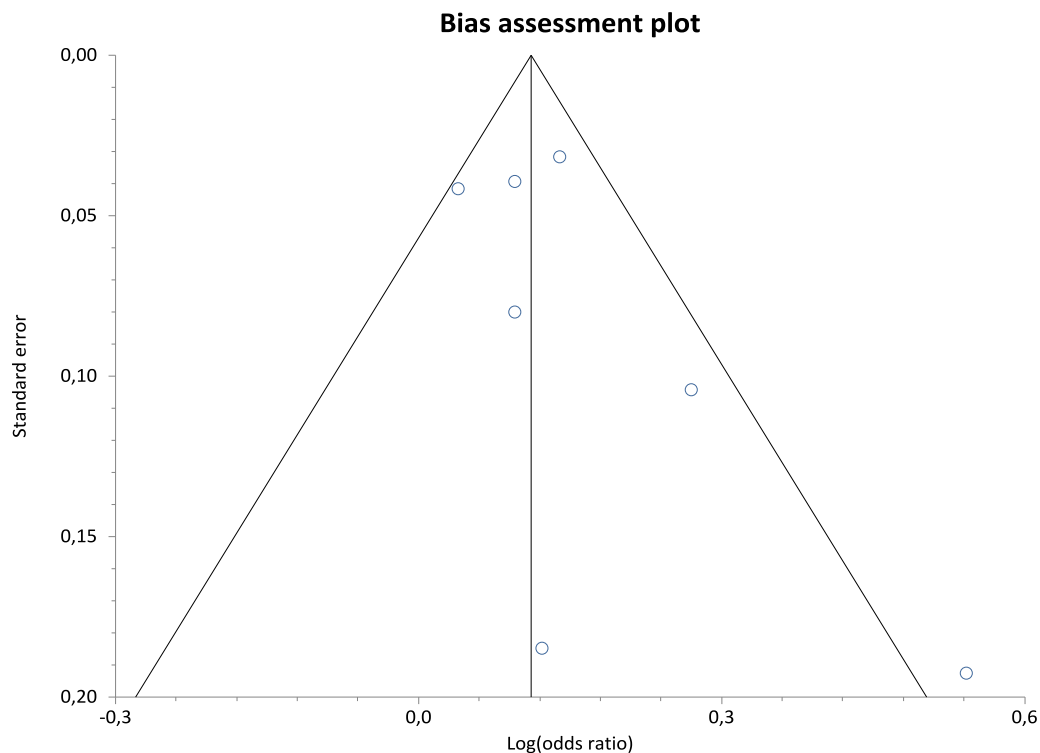


Abbildung 17: Publikationsbias bei der Assoziation von Körpergewicht und BML
– Funnel Plot

Allerdings konnte in einer Reihe von Längsschnittstudien dargestellt werden, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die Inzidenz bzw. Progression/Regression von BML ausübt. In diesem Sinne fanden Davies-Tuck et al. (Davies-Tuck et al. 2008) auch eine signifikant höhere Inzidenz von BML über einen Zeitraum von 2 Jahren bei Patienten mit Übergewicht im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe. Nichtsdestotrotz war diese Assoziation mit einem 1,15-fach gesteigerten Risiko für das Auftreten neuer BML bei Übergewichtigen nur sehr schwach ausgeprägt ($OR=1,15$ [95%-KI 1,06-1,2]; $p=0,001$). Auswirkungen des BMI auf die Persistenz von BML innerhalb des Follow-up-Zeitraums, fanden die Autoren jedoch nicht.

Ähnliche Zusammenhänge konnten Baranyay et al. (Baranyay et al. 2007) nicht feststellen. Hier waren prävalente BML nicht signifikant mit einem erhöhten BMI assoziiert ($OR=1,03$ [95%-KI 0,95-1,13]; $p=0,49$). Dies galt sowohl für das Kniegelenk als Ganzes, als auch für das mediale oder laterale Kompartiment einzeln betrachtet. Die Autoren ermittelten neben dem möglichen Risikofaktor BMI aber auch die Rauchgewohnheiten und den Alkoholkonsum ihrer Probanden als eventuelle alimentäre Faktoren bei der Ausbildung von BML. Hierbei konnte ebenso kein

sicherer Zusammenhang zwischen einem Nikotinabusus oder der Menge an konsumiertem Alkohol und Prävalenz von BML nachgewiesen werden.

4.6 Assoziation von biomechanischen Faktoren und BML

Einige Publikationen haben mögliche Auswirkungen biomechanischer Faktoren des Kniegelenks auf die Häufigkeit und den natürlichen Verlauf von BML zum Gegenstand ihrer Untersuchungen genommen. So studierten auch Hayashi et al. (Hayashi et al. 2012) den Zusammenhang zwischen der Progression von BML bei einer Varus- oder Valgusfehlstellung im Vergleich zur normalen Beinachse. Dabei zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 30 Monaten eine signifikante Zunahme in Progression bzw. Inzidenz von BML bei Patienten mit pathologisch veränderter Beinachse, bei denen folglich ein Kompartiment erhöhter Belastung ausgesetzt war. Die OR betrug dafür 1,7 (95%-KI 1,4-2,0; $p < 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit neutraler Beinachse. Im Gegensatz dazu fanden jedoch Zhai et al. (Zhai et al. 2006) in einem 2-Jahres-Follow-up keine Korrelation zwischen einer pathologisch veränderten Beinachse, der in ihrer Studie eingeschlossenen Patienten und dem Auftreten von BML. Den Einfluss anderer mechanischer Belastungsfaktoren, wie Arbeit, insbesondere kniender Tätigkeiten, spezieller sportlicher Aktivitäten oder chronischer Instabilität, wurden in keiner der in dieser Auswertung einbezogenen Studien explizit untersucht. Baranyay et al. (Baranyay et al. 2007) haben in ihrer Arbeit nur den Zusammenhang zwischen den verschiedenen allgemeinen Aktivitätslevels ihrer Probanden, in Form von Scores, und dem Auftreten von BML untersucht, dabei aber keine signifikante Assoziation feststellen können.

4.7 Assoziation von BML und Knieschmerz

Eine Reihe von Studien konnte unabhängig vom gewählten Schmerzmessverfahren herausstellen, dass prävalente BML im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne BML mit einer höheren Prävalenz von Knieschmerzen verbunden sind. Die Auswertung der fünf dazu einbezogenen Arbeiten (Felson et al. 2001, Guermazi et al. 2013, Kornaat et al. 2007, Lo et al. 2009, Sharma et al. 2014) erbrachte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BML und Kniebeschwerden unterschiedlichen Schweregrades. Dabei beklagten Patienten mit prävalenten BML 3,2-fach häufiger Knieschmerzen, als Patienten ohne BML (OR=3,2 [95%-KI 1,3-7,4]; $p=0,006$) (Abb. 18). Die Heterogenität belief sich auf $I^2=91,0\%$ (95%-KI 81,8-94,5; $p<0,001$) (Abb. 19).

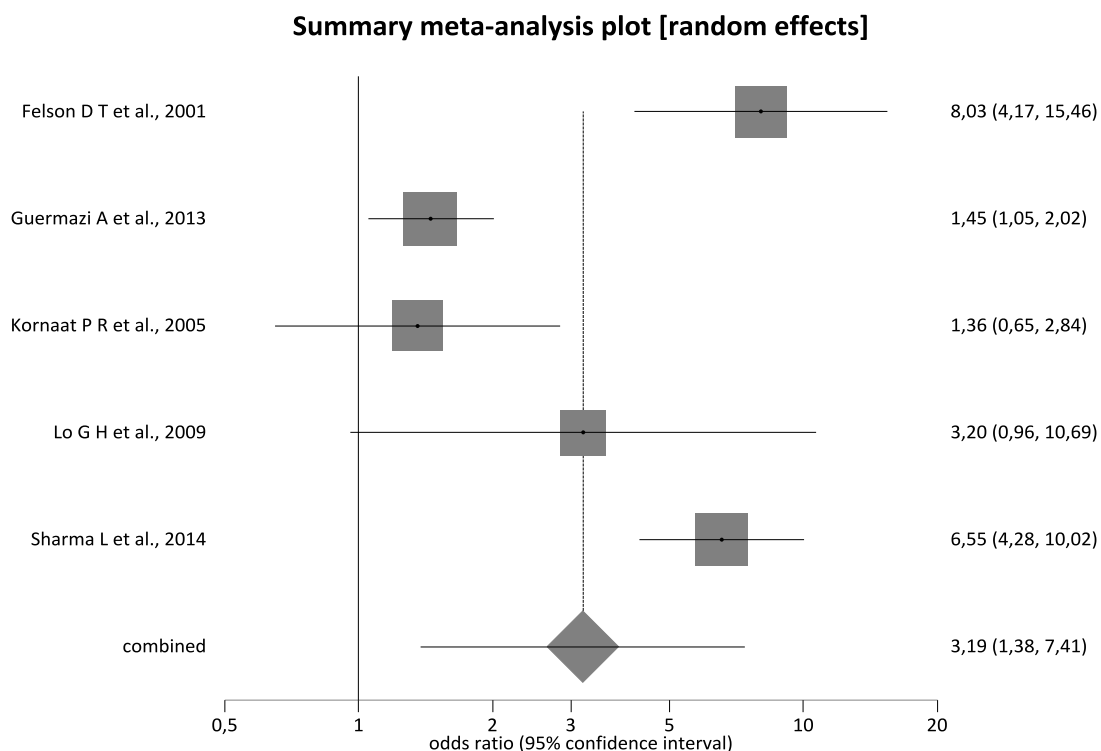


Abbildung 18: Assoziation von BML und Knieschmerz – Forest Plot

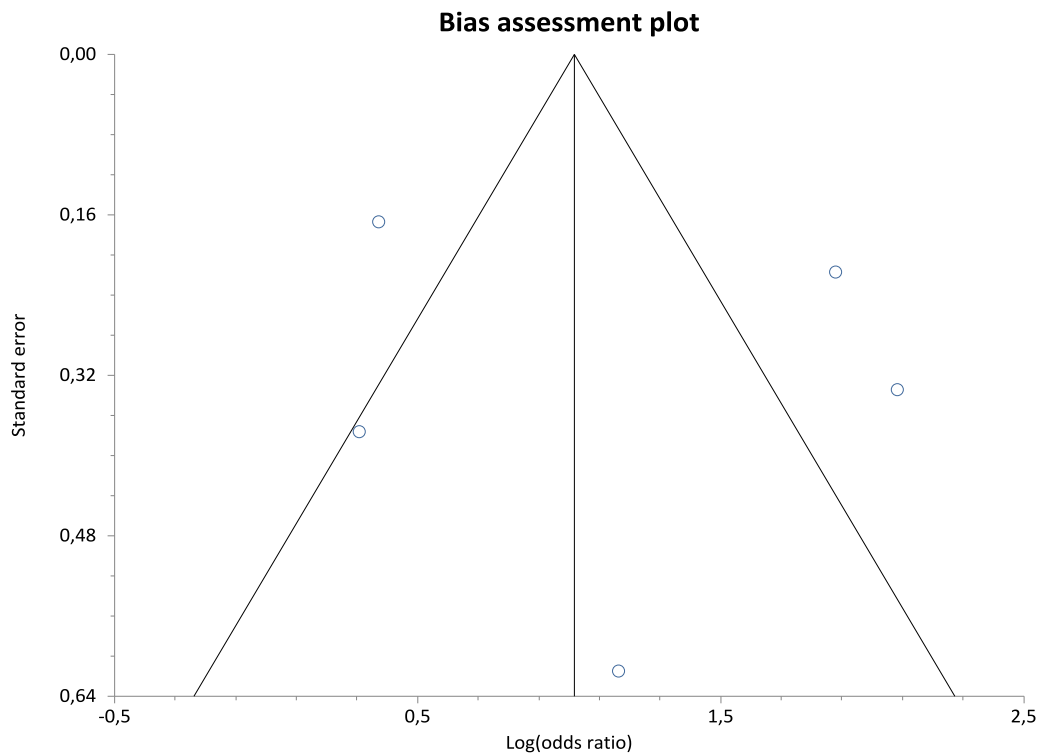


Abbildung 19: Publikationsbias bei der Assoziation von BML und Knieschmerz – Funnel Plot

In diesem Sinne stellten Lo et al. (Lo et al. 2009) in ihrem 160 Probanden erfassenden Patientenkollektiv ihrer Querschnittuntersuchung fest, dass das Auftreten von BML schwach mit Knieschmerzen korrelierte, deren Schweregrad auch abhängig von der Größe der vorhandenen Läsion war. So hatten Patienten mit einem maximalen BML-Score von 1 (BML ist kleiner 25% der Subregion), im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Score 0 (kein BML vorhanden), ein nur 1,2-fach erhöhtes Risiko ($OR=1,2$; $p=0,006$), Knieschmerzen zu erleiden, wobei dieses bei einem maximalen Score von 3 (BML betrifft mehr als 50% der Subregion) bereits 2-fach erhöht war ($OR=2,0$; $p=0,006$).

Diesen Zusammenhang konnten Kornaat et al. (Kornaat et al. 2007) in einem ähnlich großen Patientenkollektiv mit 182 Probanden nicht feststellen. Über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren wurde hier keine Korrelation zwischen dem Auftreten von BML und dem Knieschmerz, gemessen mittels WOMAC-Scores für Schmerz und Funktion, nachgewiesen. Selbst bei Patienten, deren Läsionen sich bis zur Follow-up-Untersuchung komplett zurückgebildet hatten, wurden keine signifikanten Unterschiede innerhalb der WOMAC-Scores detektiert.

Die Tabelle 5 gibt einen Überblick der Publikationen und ihrer Ergebnisse wieder, die den Einfluss prävalenter BML auf den Knieschmerz untersucht haben (Tab. 5).

Tabelle 5: Studienergebnisse zur Assoziation zwischen BML-Prävalenz und Knieschmerzen

Autor/Studie Ergebnisse

► <i>Felson et al. 2001</i>	BML-Prävalenz bei Pat. mit Knieschmerzen 77,5% im Vergleich zu Pat. ohne Schmerzen 30,0% ($p < 0,001$), OR=3,31 (95%-KI 1,54-7,41), Vorhandensein von BML korreliert nicht mit der Schmerzstärke ($p > 0,2$)
► <i>Guermaz et al. 2012</i>	BML-Prävalenz bei Pat. mit Knieschmerzen 59,0% im Vergleich zu Pat. ohne Schmerzen 50,0% ($p = 0,03$)
► <i>Kim et al. 2013</i>	erhöhte BML-Scores bei Pat. mit Knieschmerzen, OR zwischen 1,07 (95%-KI 0,52-2,18; bei BML-Score 1) und 2,52 (95%-KI 1,12-5,72; bei BML-Score 6-21)
► <i>Kornaat et al. 2007</i>	Progression oder Regression von BML über 2 Jahre korrelierte nicht mit WOMAC-Scores
► <i>Lo et al. 2009</i>	BML-Scores zeigten eine positive Assoziation mit Knieschmerzen, OR zwischen 1,2 (bei BML-Score 1) und 2,0 (bei BML-Score 3), $p = 0,006$
► <i>Ratzlaff et al. 2013</i>	Pat. mit Knieschmerzen zeigten höhere BML-Volumen ($p = 0,007$)
► <i>Sharma et al. 2014</i>	OR=2,31 (95%-KI 1,24-4,32) für Knieschmerzen bei prävalenten BML
► <i>Zhai et al. 2006</i>	BML-Prävalenz war signifikant erhöht bei Pat. mit Knieschmerzen, OR=1,44 (95%-KI 1,04-2,0)

Legende: Pat.= Patienten

4.8 Assoziation von BML und Knorpelschaden

Werden in der MRT schwere Knorpelschäden im Sinne von ICRS Grad III/IV (International Cartilage Repair Society) festgestellt, so sind diese nach Ergebnissen einzelner Untersuchungen in 18-30 % mit einer BML assoziiert (Dore et al. 2010, Kijowski et al. 2005, Kothari et al. 2010).

Fünf der in diese Arbeit einbezogenen Studien haben sich mit dieser Assoziation beschäftigt (Baranyay et al. 2007, Dore et al. 2010, Guymer et al. 2007, Kijowski et al. 2005, Kothari et al. 2010) und ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Knorpelschäden und der Ausbildung von BML. Die OR dafür belief sich auf 5,5 (95%-KI 1,3-22,5; $p < 0,001$) bei einer Heterogenität von $I^2 = 97,8\%$ (95%-KI 96,9-98,3; $p < 0,001$) (Abb. 20 und 21).

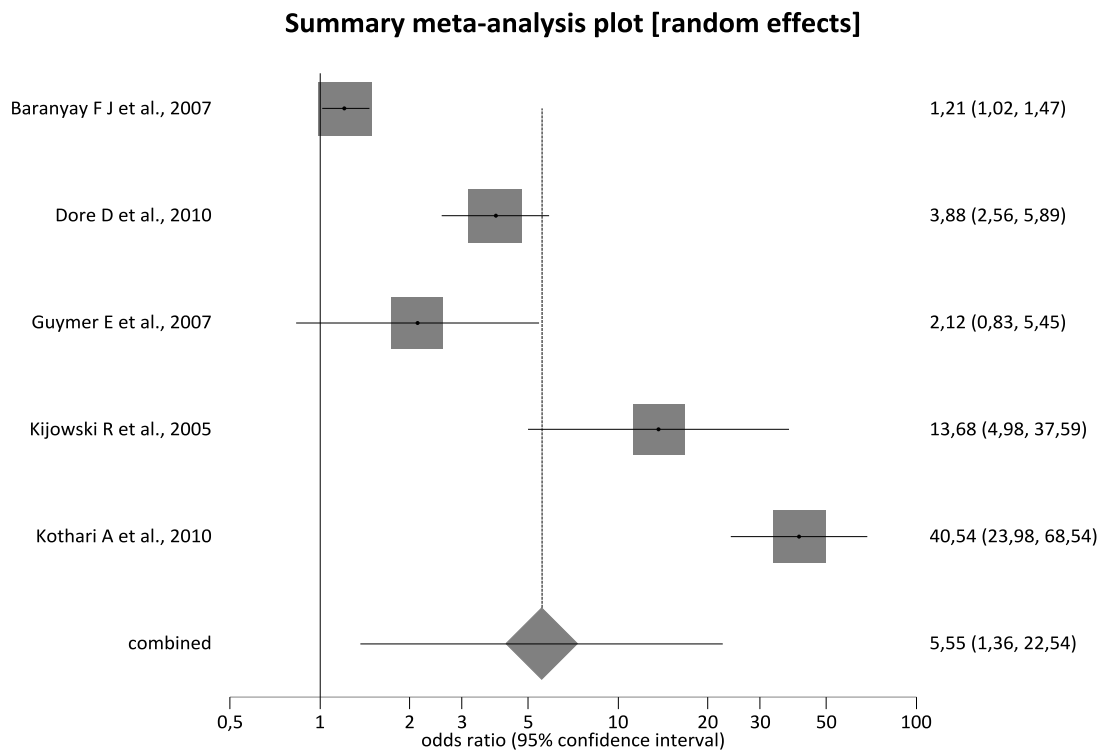


Abbildung 20: Knorpelschaden und BML – Forest Plot

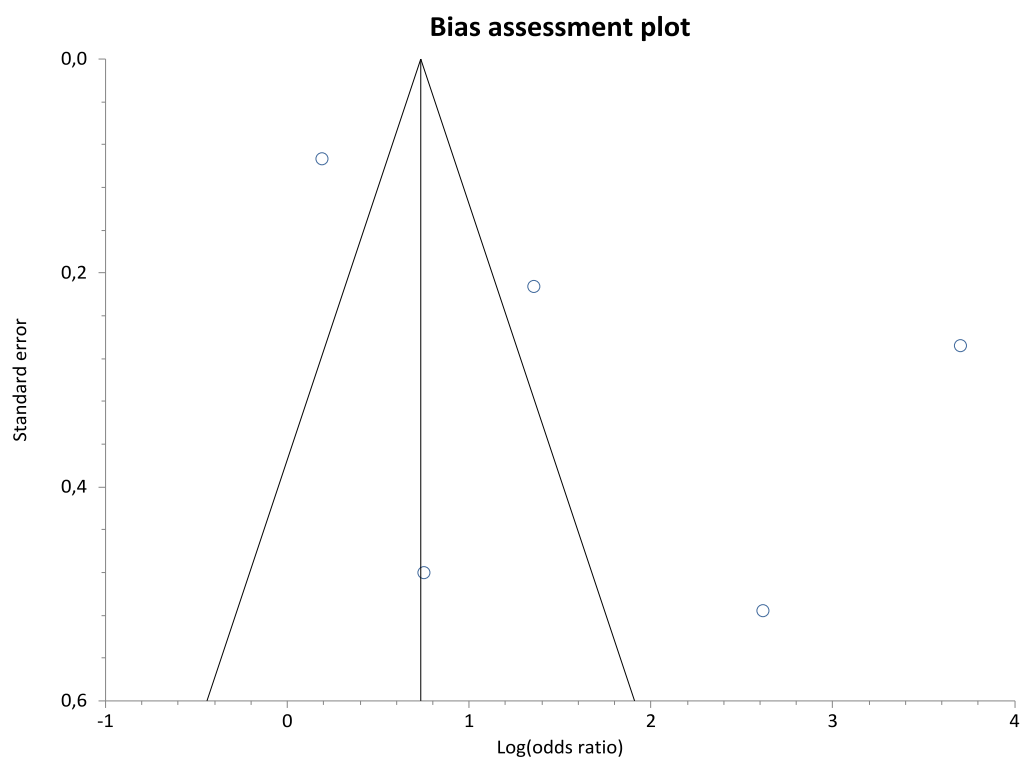


Abbildung 21: Publikationsbias bei Knorpelschaden und BML – Funnel Plot

4.9 Assoziation von BML und radiologischer Gonarthrose

Abweichende Ergebnisse ließen sich in der Literaturrecherche bezüglich einer Assoziation des Vorliegens einer radiologisch nachweisbaren Arthrose des Knies mit prävalenten BML finden. Dore et al. (Dore et al. 2010) wiesen bei 41,1% der Kniegelenke ohne radiologische Arthrose (ROA) BML nach, während sich bei bestehender ROA, ohne Angabe des Arthrosegrades, die Häufigkeit von BML auf 58,9% erhöhte. Die Autoren konnten außerdem feststellen, dass Patienten mit vorhandener ROA ein 2,2-fach erhöhtes Risiko der Vergrößerung bereits bestehender BML über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ROA hatten (OR=2,2; p=0,017). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne ROA wurden dagegen bei der BML-Inzidenz innerhalb von 5 Jahren gefunden.

Zuvor hatten bereits Phan et al. (Phan et al. 2005) in ihrem Patientenkollektiv bei keinem Kniegelenk ohne radiologische Arthrose BML nachweisen können, bei einem Arthrosegrad nach Kellgren-Lawrence (KL) I/2 bestanden dagegen in 41,2% und bei Kniegelenken mit einem Arthrosegrad KL III/4 sogar in 94,1% der Fälle mindestens eine BML.

Diese Ergebnisse wurden auch von Kim et al. (Kim et al. 2013) bestätigt, die ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von BML im lateralen Kompartiment bei vorbestehender ROA ermittelt haben (OR=2,43 [95%-KI 1,50-3,96]). Für das mediale Kompartiment erhöhte sich das Risiko des Auftretens einer BML sogar auf das 8,2-Fache (OR=8,27 [95%-KI 5,01-13,64]).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Tanamas et al. (Tanamas et al. 2010), bei denen kein Zusammenhang zwischen einer Gonarthrose und BML nachgewiesen werden konnte, da es keine signifikanten Unterschiede zwischen den BML-Häufigkeiten bei den Patientengruppen mit vorbestehender und ohne ROA gab.

Trotz der teils differierenden Ergebnisse, ergab die Metaanalyse der vier beschriebenen Arbeiten (Dore et al. 2010, Kim et al. 2013, Phan et al. 2005, Tanamas et al. 2010) eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer radiologisch nachweisbaren Arthrose und dem Auftreten von BML, die bei vorhandener ROA 3,6-fach häufiger zu finden waren (OR=3,6 [95%-KI 1,2-10,6]; p=0,0175) (Abb. 22). Die Heterogenität belief sich hier auf $I^2=86,2\%$ (95%-KI 57,7-92,8; p<0,001) (Abb. 23).

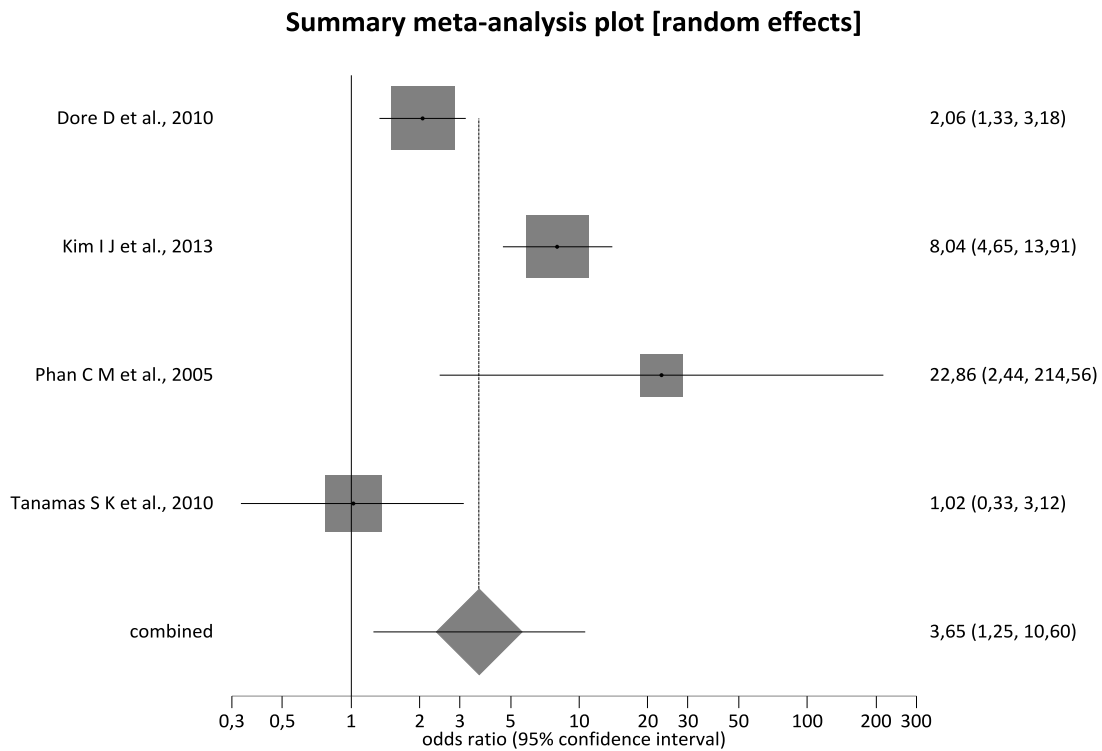


Abbildung 22: Radiologische Gonarthrose und BML – Forest Plot

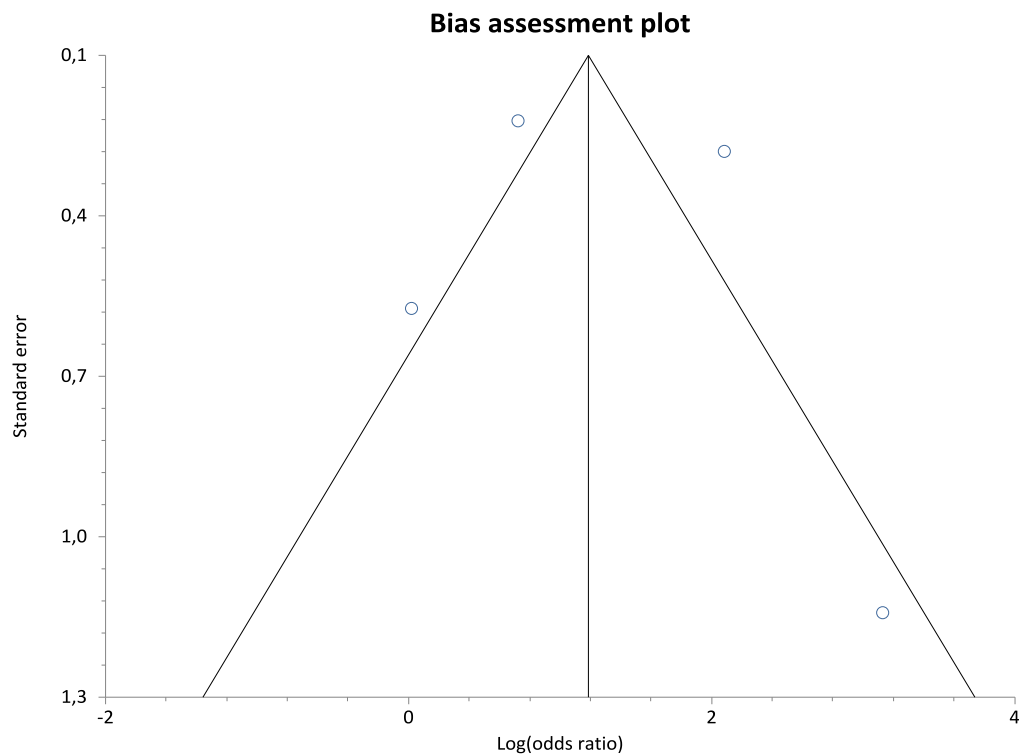


Abbildung 23: Radiologische Gonarthrose und BML – Funnel Plot

4.10 Rohe BML-Inzidenz

Sechs der, in die finale Auswertung eingeschlossenen, Längsschnittuntersuchungen (Crema et al. 2013, Davies-Tuck et al. 2010, Dore et al. 2010, Hayashi et al. 2012, Hunter et al. 2006, Joseph et al. 2012) haben über einen Beobachtungszeitraum von 24 bis 36 Monaten Daten zur Inzidenz von BML ihrer Probanden bereitgestellt.

Die daraus resultierende rohe BML-Inzidenz betrug 3,2 (95%-KI 1,7-6,3) / 1000 Personenmonate bei einer Heterogenität von $I^2=98,3\%$ (95%-KI 97,8-98,6; $p<0,001$) (Abb. 24 und 25).

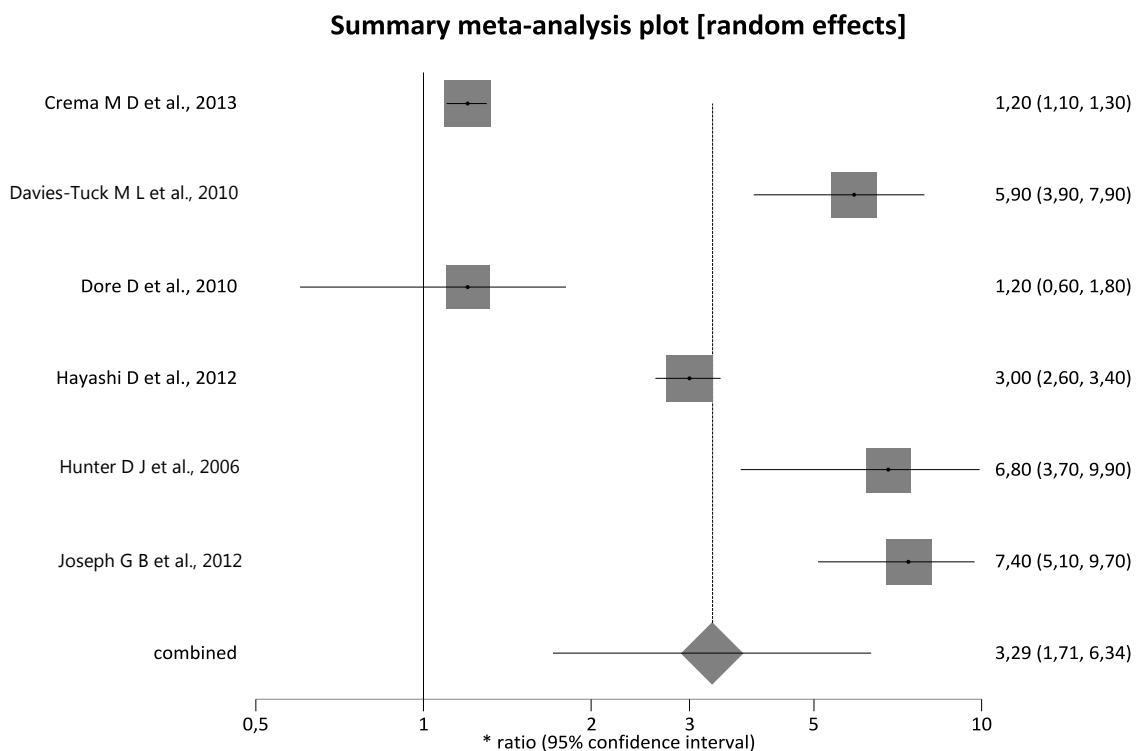


Abbildung 24: BML-Inzidenz – Forest Plot

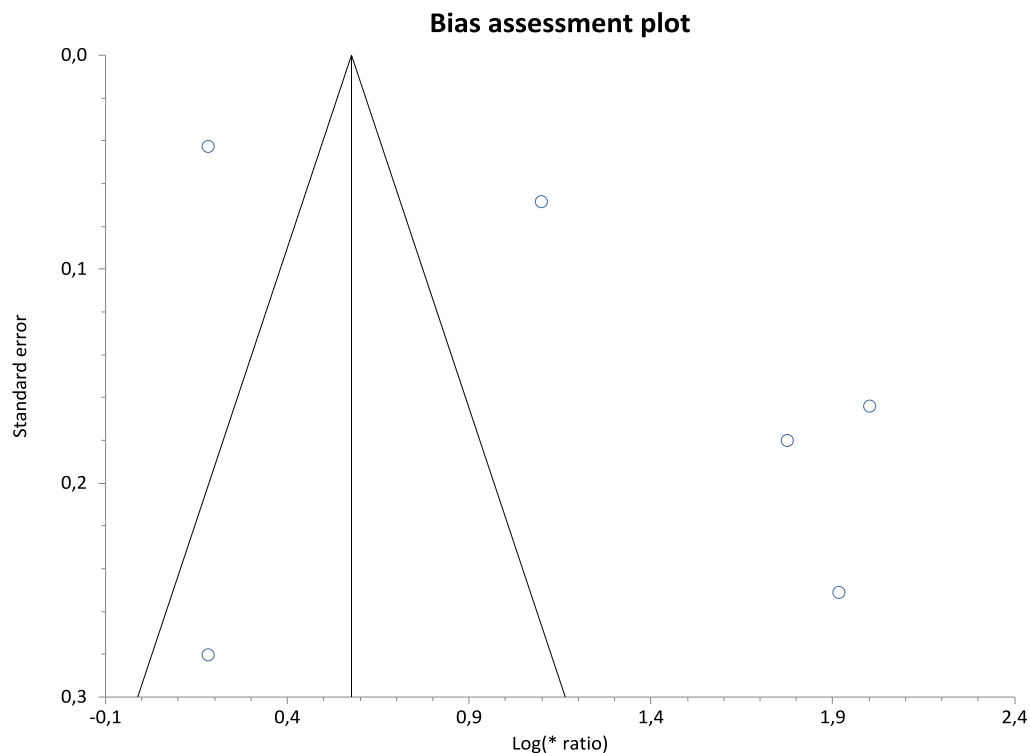


Abbildung 25: Publikationsbias bei der BML-Inzidenz – Funnel Plot

Wobei auch hier die Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Arbeiten teilweise differierten, wie beispielhaft an den folgenden benannten Arbeiten gezeigt wird.

So beobachteten Dore et al. (Dore et al. 2010) ein 395 Personen zählendes Patientenkollektiv, das Probanden mit und ohne radiologischer Gonarthrose enthielt, über 2,7 Jahre. Unabhängig vom Arthrosegrad entwickelten hier nur 7% der 227 zu Einschlussbeginn BML-freien Patienten ein oder mehrere neu aufgetretene BML. Dies entspricht einer rohen BML-Inzidenz von 1,2 (95%-KI 0,6-1,8) / 1000 Personenmonate.

Bei Hayashi et al. (Hayashi et al. 2012) zeigten in einer 1422 Personen umfassenden Studienpopulation, wovon 1881 Kniegelenke untersucht wurden, 6,0% der ursprünglich Läsions-freien Knie nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten eine inzidente BML im lateralen Kompartiment, sogar 12,8% eine neue BML im medialen Kompartiment. Die Inzidenz für beide Kompartimente gemeinsam belief sich hier auf 3,0 (95%-KI 2,6-3,4) / 1000 Personenmonate.

Auch Hunter et al. (Hunter et al. 2006) fanden eine höhere BML-Inzidenz im medialen als im Vergleich zum lateralen Kompartiment. In dieser Längsschnittuntersuchung wurden 217 Probanden, alle mit vorbestehender primärer

Gonarthrose, über 30 Monate untersucht. Die Autoren verzeichneten bei den 93 Patienten, die zu Studienbeginn BML-frei waren, in 20% ein Auftreten von neuen BML. Davon entfiel mit 16% die Mehrheit auf das mediale Kompartiment, während im lateralen Kompartiment nur in 4% der Fälle neue BML auftraten. Daraus ergab sich schließlich eine rohe Inzidenz von 6,8 (95%-KI 3,7-9,9) / 1000 Personenmonate.

Die höchste BML-Inzidenz fand sich allerdings in der Publikation von Joseph et al. (Joseph et al. 2012), die ihre 289 in der Studie eingeschlossenen Patienten über 3 Jahre beobachteten, damit auch den längsten Beobachtungszeitraum der sechs einbezogenen Studien aufwiesen, und eine Inzidenz von 7,4 (95%-KI 5,1-9,7) / 1000 Patientenmonate zu verzeichnen hatten.

4.11 Natürlicher Verlauf der BML

Die Datenextraktion und anschließende Berechnungen aus den Ergebnissen von sieben Längsschnittuntersuchungen (Driban et al. 2011, Hunter et al. 2006, Kornaat et al. 2007, Phan et al. 2005, Roemer et al. 2009, Tanamas et al. 2010, Zhao et al. 2011), ergab Aufschluss über den natürlichen Verlauf von BML. Die in diesen Populationen zu Studienbeginn bereits vorhandenen BML zeigten über einen Beobachtungszeitraum von 24 bis 30 Monaten in 55,6% (95%-KI 44,6-69,3; $p < 0,001$) keine Veränderungen ihrer Ausdehnung ($I^2 = 94,0\%$ [95%-KI 90,7-95,8]; $p < 0,001$). In durchschnittlich 24,7% (95%-KI 16,9-36,7; $p < 0,001$) nahm Größe und Schwere der BML zu, ($I^2 = 90,7\%$ [95%-KI 83,8-93,9], $p < 0,001$) und in nur 13,2% (95%-KI 8,1-21,1) der Fälle waren vorhandene BML regredient ($I^2 = 84,7\%$ [95%-KI 67,7-90,8]; $p < 0,001$). Drei der einbezogenen Publikationen haben auch komplette Rückbildungen vorbestehender BML untersucht. Dabei verzeichneten Tanamas et al. (Tanamas et al. 2010) bei 72 prävalenten BML in ihrer Studienpopulation mit 1,4% die niedrigste Rate kompletter Rückbildungen. Wogegen Kornaat et al. (Kornaat et al. 2007) bereits in 12,4% der 258 vorbestehenden BML eine vollständige Resolution nachwiesen und Roemer et al. (Roemer et al. 2009) dies sogar in 40,5% von 440 BML zu Studienbeginn gelang.

Die Tabelle 6 bildet eine Übersicht der Daten zum natürlichen Verlauf der BML aus den einzelnen Studienergebnissen ab (Tab. 6).

Tabelle 6: Natürlicher Verlauf der BML

Autoren/Studie	Verlauf	n	gesamt	Häufigkeit [%]	95%-KI
Driban et al. 2011	unverändert	134	240	55,8	49,5-62,0
Driban et al. 2011	Progression	61	240	25,4	20,3-31,3
Driban et al. 2011	Rückbildung	45	240	18,8	14,3-24,2
Hunter et al. 2006	unverändert	90	124	72,6	64,1-79,7
Hunter et al. 2006	Progression	33	124	26,6	19,6-35,1
Hunter et al. 2006	Rückbildung	1	124	0,8	0,1-5,5
Kornaat et al. 2007	unverändert	180	258	69,8	63,9-75,1
Kornaat et al. 2007	Progression	26	258	10,1	7,0-14,4
Kornaat et al. 2007	Rückbildung	20	258	7,8	5,1-11,7
Kornaat et al. 2007	vollst. Rückbildung	32	258	12,4	8,9-17,0
Phan et al. 2005	unverändert	3	22	13,6	9,8-17,2
Phan et al. 2005	Progression	13	22	59,1	38,2-77,2
Phan et al. 2005	Rückbildung	6	22	27,3	12,8-48,9
Roemer et al. 2009	unverändert	151	440	34,3	30,0-38,9
Roemer et al. 2009	Progression	70	440	15,9	12,8-19,6
Roemer et al. 2009	Rückbildung	41	440	9,3	6,9-12,4
Roemer et al. 2009	vollst. Rückbildung	178	440	40,5	36,0-45,1
Tanamas et al. 2010	unverändert	45	72	62,5	50,8-72,9
Tanamas et al. 2010	Progression	18	72	25,0	16,4-36,2
Tanamas et al. 2010	Rückbildung	8	72	11,1	5,7-20,7
Tanamas et al. 2010	vollst. Rückbildung	1	72	1,4	0,2-9,2
Zhao et al. 2011	unverändert	3	14	21,4	7,1-49,4
Zhao et al. 2011	Progression	6	14	42,9	20,6-68,4
Zhao et al. 2011	Rückbildung	5	14	35,7	15,7-62,4

Legende: vollst. = vollständig

4.12 BML als Risikofaktor für die Arthroseprogression

Einige Studien haben sich mit dem Zusammenhang zwischen prävalenten BML und deren Veränderungen über mehrere Jahre und der Arthroseprogression auseinandergesetzt. Die Metaanalyse der Ergebnisse von acht Publikationen (Crema et al. 2013, Davies-Tuck et al. 2010, Dore et al. 2010, Felson et al. 2003, Kothari et al. 2010, Roemer et al. 2009, Scher et al. 2008, Wluka et al. 2008) ergab, dass das Vorhandensein bzw. die Progression von BML signifikanter Risikofaktor für eine Arthroseprogression über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren sind. Bei relativ guter Übereinstimmung der Arbeiten mit einer Heterogenität von $I^2=27,3\%$ (95%-KI 0-67,3; $p=0,21$), besteht bei Patienten mit BML, insbesondere bei Größenzunahme der BML im Verlauf, ein 4,4-fach erhöhtes Risiko der Progression von Knorpelschaden und Arthrose (OR=4,4 [95%-KI 3,1-6,3]; $p<0,001$) (Abb. 26 und 27).

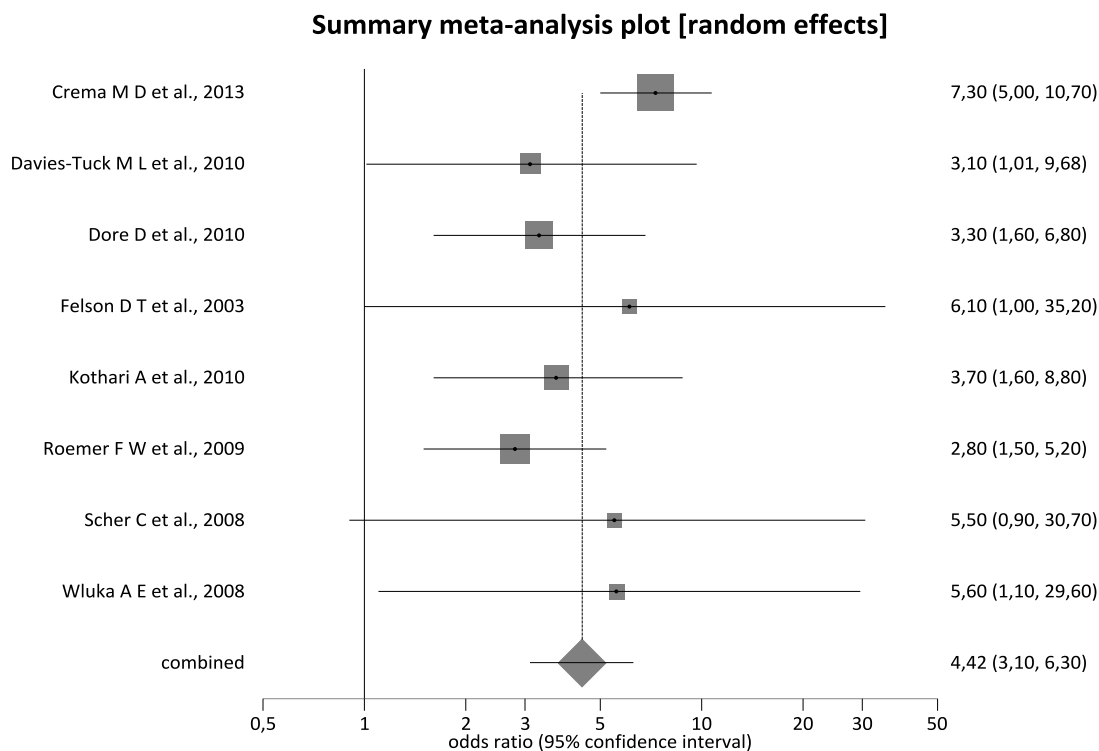


Abbildung 26: BML und Progression von Knorpelschaden und Arthrose – Forest Plot

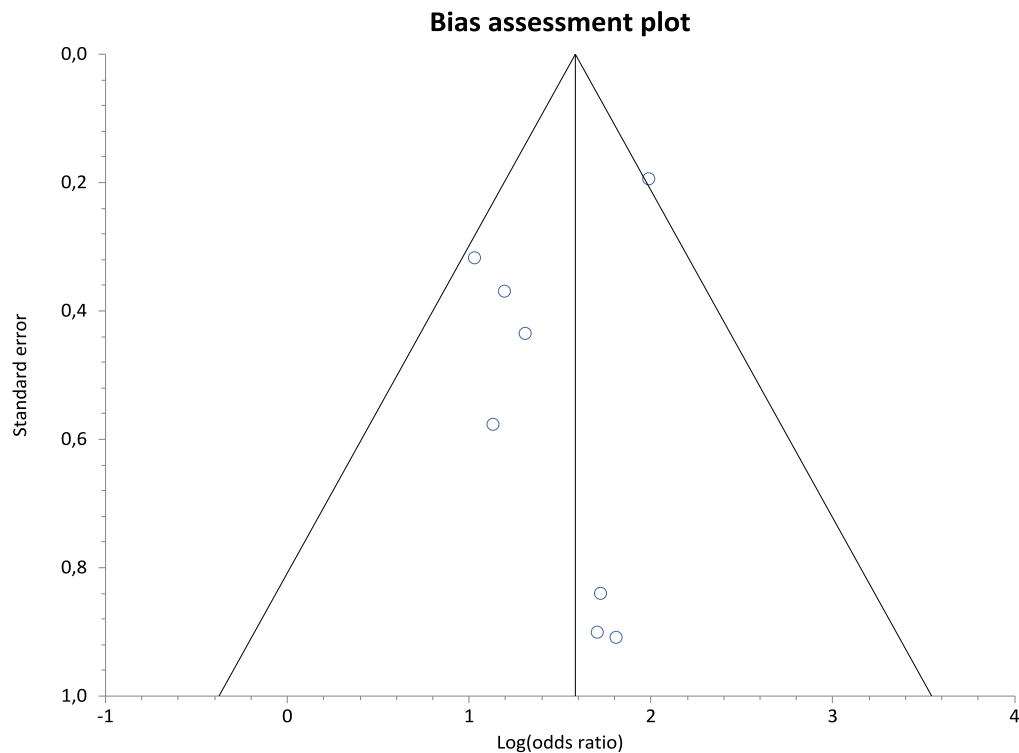


Abbildung 27: Publikationsbias bei BML und Progression von Knorpelschaden und Arthrose – Funnel Plot

Zwei Autoren haben in ihren Arbeiten die OR für BML als Risikofaktor der Arthroseprogression nicht für das gesamte Kniegelenk berechnet, sondern zwischen medialem und lateralem Kompartiment unterschieden. So kamen Crema et al. (Crema et al. 2013) bei der Untersuchung progredienten Knorpelschadens in Abhängigkeit der BML-Prävalenz medial auf eine OR von 7,6 (95%-KI 5,1-11,3; $p < 0,001$) und lateral auf $OR = 11,9$ (95%-KI 6,2-23,0; $p < 0,001$). Auch Dore et al. (Dore et al. 2010) detektierten BML als signifikanten Risikofaktor des Auftretens eines Knorpelschadens, wenn auch mit niedrigeren Risikoziffern, wobei die OR medial mit 3,3 (95%-KI 1,6-6,8) ebenso ein wenig geringer angegeben wurde als lateral mit $OR = 3,7$ (95%-KI 1,9-7,3).

Davies-Tuck et al. (Davies-Tuck et al. 2010) untersuchten in ihrer Längsschnittuntersuchung 271 Probanden über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. Für das mediale Kompartiment konnten die Autoren keine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten neuer BML und einer Änderung des Knorpelvolumens feststellen. Ein Trend hin zu einem möglichen Zusammenhang inzidenter BML und einer Progression der Knorpelschäden wurde zwar festgestellt,

jedoch waren auch diese Ergebnisse mit einer OR von 2,63 (95%-KI 0,93-7,44; $p=0,07$) nicht signifikant. Während die Zusammenhänge für das Knorpelvolumen im lateralen Kompartiment, ähnlich zum medialen, keine Signifikanz erreichen konnten, waren inzidente laterale BML mit einem 3,1-fach schwach signifikant erhöhten Risiko für Knorpelschäden assoziiert (OR=3,13 [95%-KI 1,01-9,68]). Dagegen konnte aber gezeigt werden, dass die Rückbildung eines zu Studienbeginn im medialen Kompartiment vorhandenen BML zu einem signifikant geringeren Knorpelvolumenverlust führte (Regressionskoeffizient = $-35,9 \mu\text{l}$ [95%-KI -65 bis $-6,82$]; $p=0,02$). Für das laterale Kompartiment ergab die BML-Regression keine signifikante Assoziation mit dem Knorpelvolumen.

In der Untersuchung von Wluka et al. (Wluka et al. 2008) hatten die Größe und die Lokalisation der BML keinen Einfluss auf das Ergebnis. Man stellte aber ein 5,55-fach erhöhtes Risiko fest, dass es beim Vorliegen einer BML zu einer Progression des Knorpelverlustes innerhalb der Studienpopulation kam (OR=5,55 [95%-KI 1,04-29,6]; $p=0,045$).

Auch Roemer et al. (Roemer et al. 2009) wiesen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der BML zu Studienbeginn und der Schwere des Knorpelschadens am Ende des Beobachtungszeitraums von 30 Monaten nach. Die Autoren werteten darüberhinaus auch den natürlichen Verlauf der BML aus und konnten dabei konstatieren, dass Patienten mit fortschreitenden BML ein 2,8-fach erhöhtes Risiko trugen, ebenso ein Fortschreiten des Knorpelschadens zu erleiden (OR=2,8 [95%-KI 1,5-5,2]). Gleiches gilt für inzidente BML, die sogar ein 3,5-faches Risiko verursachten (OR=3,5 [95%-KI 2,1-5,9]). Allerdings konnten in diesem Zusammenhang für regrediente BML (OR=1,2 [95%-KI 0,5-1,6]) oder vollständig aufgelöste BML (OR=0,9 [95%-KI 0,5-1,6]) keine signifikanten Assoziationen mit dem Knorpelschaden nachgewiesen werden.

Driban et al. (Driban et al. 2013) positionierten sich als einzige auch zum Einfluss der BML auf eine Gelenkspaltverschmälerung. Die Ergebnisse zeigten hier, dass in Kniegelenken mit größerem BML-Volumen zu Studieneintritt der Gelenkspalt 1,5-fach verschmälert war im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne BML (OR=1,5 [95%-KI 1,23-1,82]). Außerdem waren größere BML mit der Progression einer Gelenkspaltverschmälerung assoziiert (OR=1,28 [95%-KI 1,12-1,47]). Jedoch hatten Veränderungen des BML-Volumens über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten keinen signifikanten Einfluss auf eine Progression der

Gelenkspaltverschmälerung. Die OR belief sich dabei auf 1,86 (95%-KI 0,96-3,60) für rückläufige BML und 1,79 (95%-KI 0,92-3,46) für an Größe zunehmende BML.

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Publikationen, die sich mit der Assoziation zwischen dem Auftreten von BML und deren Einfluss auf Progression von Knorpelschaden und Arthrose beschäftigt haben und zeigt eine Zusammenfassung deren Ergebnisse (Tab. 7).

Tabelle 7: Studienergebnisse zur Assoziation zwischen BML und der Progression von Knorpelschädigung und Arthrose

Autor/Studie	Ergebnisse
--------------	------------

► <i>Crema et al. 2013</i>	Knorpelschadenprogression bei BML: medial OR=7,6 (95%-KI 5,1-11,3), lateral OR=11,9 (95%-KI 6,2-23,0)
► <i>Davies-Tuck et al. 2010</i>	keine Assoziation inzidenter BML mit einer Knorpelschadenprogression OR=2,63 (95%-KI 0,93-7,44; p=0,07); bei BML-Regression geringerer Knorpelvolumenverlust: OR=3,1 (95%-KI 1,01-9,68)
► <i>Dore et al. 2010</i>	Knorpelschadenprogression bei BML: medial OR=3,3 (95%-KI 1,6-6,8), lateral OR=3,7 (95%-KI 1,9-7,3)
► <i>Driban et al. 2013</i>	größere BML-Volumen korrelierten mit Gelenkspaltverschmälerung: OR=1,28 (95%-KI 1,12-1,47); BML-Veränderungen hatten keinen Einfluss auf die Gelenkspaltweite
► <i>Felson et al. 2003</i>	OA-Progression bei vorhandenen BML: OR=6,1 (95%-KI 1,0-35,2)
► <i>Hunter et al. 2006</i>	BML-Progression korrelierte mit Verschlechterung vorbestehender Knorpeldefekte
► <i>Joseph et al. 2012</i>	BML-Gesamtzahl war assoziiert mit Knorpelverlust und Meniskusdegradation, Betroffenheit einzelner Kompartimente zeigte keine Assoziation
► <i>Kothari et al. 2010</i>	Risiko für Knorpelschäden bei BML über 2 Jahre: OR=3,74 (95%-KI 1,59-8,82)
► <i>Pessis et al. 2003</i>	Vorliegen von BML bedingte eine signifikante Verschlechterung von Knorpelschäden über 1 Jahr
► <i>Roemer et al. 2009</i>	Knorpelschadenprogression bei BML-Progression: OR=2,8 (95%-KI 1,5-5,2); für inzidente BML OR=3,5 (95%-KI 2,1-5,9)
► <i>Scher et al. 2008</i>	Vorhandensein eines BML bedingte signifikant erhöhtes Risiko für Notwendigkeit einer Endoprothese: OR=5,45 (95%-KI 1,05-1,17; p=0,047)
► <i>Tanamas et al. 2010</i>	BML-Prävalenz war signifikant mit einer Progression des Knorpelvolumenverlustes über 2 Jahre assoziiert
► <i>Wluka et al. 2008</i>	Knorpelschadenprogression bei BML: OR=5,55 (95%-KI 1,04-29,6; p=0,045)

5. Diskussion

Es war das Ziel der vorliegenden systematischen Literaturrecherche mit anschließender Metaanalyse, assoziierte Faktoren und Risikofaktoren der idiopathischen BML zu erkennen und die Assoziation des Auftretens dieser BML mit Kniesymptomen sowie dem Einfluss auf Arthroseprogression und Knorpelschaden zu untersuchen.

BML in den Kompartimenten des Kniegelenks sind heute vor allem bei Patienten mit Gonarthrose ein häufiges Phänomen. Unklar war bisher jedoch, ob es sich dabei um eine rein radiologische Diagnose handelt, die keinerlei Konsequenz für Behandlung und Prognose des arthrotischen Gelenks hat oder ob signifikante Assoziationen zwischen BML und Knieschmerz und Arthroseprogression bestehen und was assoziierte Faktoren der BML sind.

Die Metaanalyse ergab eine durchschnittliche BML-Häufigkeit von 32,7%. Allerdings ist dieser Wert unabhängig von der Prävalenz der Gonarthrose innerhalb der Studienpopulationen und unabhängig von der verwendeten MRT-Technik entstanden. So kommen Schwankungen der Prävalenz von 13-82% in Abhängigkeit der Probandenauswahl zustande. Dabei resultiert die BML-Prävalenz von 13% aus der Arbeit von Guymer et al. (Guymer et al. 2007), deren Studienpopulation nur aus weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 52,3 Jahren, ohne klinische Arthrose und ohne Prävalenz von Knieschmerzen bestand. Die Prävalenz von 82% konstatierten Garnero et al. (Garnero et al. 2005), die in ihrer Arbeit nur Patienten mit symptomatischer OA und einem Altersdurchschnitt von 62,5 Jahren untersucht haben.

Diese große Spanne in der BML-Prävalenz zeigt u.a. auf, welchen großen Stellenwert die Ein- und Ausschlusskriterien, namentlich Alter und Geschlecht der Patienten, sowie das Vorhandensein von Arthrose und Knieschmerzen, bei der Auswahl der Studienpopulation in Hinblick auf die zu erwartenden Ergebnisse einnehmen.

Aber variierende Prävalenzen konnten nicht nur in Abhängigkeit des Patientenkollektivs festgestellt werden, sondern unterschieden sich auch bei Einsatz einer anderen MRT-Technik, wo Geräte zwischen 0.2 und 3.0T verwendet wurden. Unter Berücksichtigung dessen, lag die durchschnittliche BML-Prävalenz zwischen 27,7% bei 1.5T-Geräten und 59,7% bei 3.0T-Geräten. Neben der durch diese

Diskrepanz aufgezeigte mangelnde Vergleichbarkeit der BML-Detektion zwischen den einzelnen eingeschlossenen Studien, stellt sich ebenso problematisch dar, dass eine Vielzahl verschiedener Faktoren das Erkennen der BML im MRT beeinflusst. Dazu gehören neben der unterschiedlichen Auflösung der Geräte durch andere Feldstärken u.a. auch die auswertenden Untersucher oder der verwendete Algorithmus bei PC-gesteuerter Bildevaluation.

Auch die, der MRT-Bildauswertung zugrunde liegende, BML-Definition innerhalb einer Studie, die festlegt ab wann eine BML vorhanden ist und ab welcher Größe eine solche Läsion einer höheren Kategorie angehört, variierte teilweise stark zwischen den verschiedenen Publikationen. Oftmals wurde nur allgemein von „Knochenmarksabnormalitäten“ gesprochen, wobei diese Begrifflichkeit jedoch offen lässt, ob alle einbezogenen MRT-Signale tatsächlich im Sinne einer BML gedeutet werden konnten.

Die vorliegende Metaanalyse hat auch die möglichen Unterschiede in der BML-Prävalenz für das mediale und laterale Gelenkkompartiment untersucht, wobei sich eine um 17% höhere durchschnittliche Häufigkeit von medialen BML ergab. Die Anzahl der in diese Einzelauswertung eingeflossenen Studien war dabei geringer als zunächst angenommen, weil zwar die Mehrzahl der Arbeiten die Läsionen nicht nur innerhalb des medialen und lateralen sondern auch für das tibiale und femorale Kompartiment getrennt registriert hat, jedoch häufig dann in die finale Auswertung nur Gesamtzahlen eingeflossen sind und keine getrennte Aufschlüsselung mehr durchgeführt wurde oder die entsprechenden Zahlen nur für einzelne ausgewählte Kompartimente publiziert worden sind.

Ein fortgeschrittenes Lebensalter, Übergewicht und Adipositas sowie weibliches Geschlecht sind bekannte Risikofaktoren einer radiologischen Arthrose des Kniegelenks. Da ein Zusammenhang zwischen Arthrose und BML vermutet wird, entwickelte sich auch die Hypothese, dass BML und OA dieselben Risikofaktoren aufweisen könnten. Allerdings konnte dies mithilfe der durchgeführten Metaanalyse nicht ausreichend bewiesen werden. Nur wenige Publikationen haben überhaupt Risikofaktoren der BML oder damit assoziierte Faktoren untersucht. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und BML ergab sich kein signifikanter Einfluss eines höheren Lebensalters auf das Auftreten der Läsionen. Ein gesteigertes Körpergewicht und eine Angehörigkeit zum weiblichen Geschlecht ergaben zwar signifikante Werte, jedoch steigerte sich hierbei das Risiko, eine BML

auszubilden, nur äußerst schwach um das 1,3- bzw. 1,1-Fache im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe „männliches Geschlecht“ bzw. „Normalgewichtige“. Dabei existieren aber durchaus Unterschiede zwischen einigen Studien, deren Ergebnisse signifikante Korrelationen mit einzelnen Faktoren aufzeigen konnten. Gründe dafür und auch für eine fehlende Bestätigung durch diese Metaanalyse sind, wie bei den Schwankungen der BML-Prävalenz bereits angesprochen worden ist, auch hierfür in der Auswahl der Studienpopulationen zu vermuten. Diese schlossen in der Mehrzahl der Fälle Probanden fortgeschrittenen Lebensalters, durchschnittlich 61 Jahre, und mit vermehrt erhöhtem BMI ein. Außerdem wurde häufig auch eine Vorsortierung von Arthrosepatienten vorgenommen. Diese Trends gelten nicht zuletzt selbst für die bevölkerungsbasierten Studiendesigns.

Gerade das eventuelle Vorhandensein einer vorbestehenden Gonarthrose bei den studierten Patienten kann ein entscheidendes Kriterium sein, da eine Vielzahl von Studien die Arbeitshypothese hatte, dass BML zu einer erhöhten Prävalenz von Knieschmerzen bei Arthrosepatienten führen. Grund zu dieser Annahme haben die Autoren, weil hyaliner Knorpel, als morphologisches Korrelat des Arthroseschadens, keine Schmerzfasern enthält und somit ein Knorpelschaden nicht als direkter Auslöser des Arthroseschmerzes geltend gemacht wird (Kornaat et al. 2006). Hierfür gab es sowohl Arbeiten, die diesen Zusammenhang belegt haben, als auch Arbeiten, die keine Assoziation bestätigen konnten. Die Metaanalyse zeigte schließlich, dass vorhandene BML signifikant mit einem leicht erhöhten Auftreten von Knieschmerzen assoziiert sind. Zum selben Ergebnis kamen auch Yusuf et al. (Yusuf et al. 2011), die in ihrem systematischen Review die Assoziation zwischen diversen prävalenten MRT-Befunden im arthrotischen Kniegelenk und dem Auftreten von Schmerzen untersucht haben und dabei u.a. eine Korrelation zwischen BML und Kniebeschwerden nachwiesen. Die Differenzen der aktuell hier eingeflossenen Studienergebnissen sind neben den bereits beschriebenen Unterschieden bei der Auswahl des Patientenkollektivs, auch auf die Subjektivität der Schmerzevaluation zurückzuführen. Die meisten Publikationen haben sich dabei dem WOMAC-Score zur Symptomerfassung bedient. Hierbei handelt es sich um ein multidimensionales Instrument, das die Arthrosesymptome hinsichtlich Schmerz, Funktion und Steifheit jeweils auf einer 5-Punkte-Skala quantifiziert (Phan et al. 2005). Trotz allem bleibt auch damit der Parameter Schmerz ein hoch individuelles subjektives Symptom, das bezüglich seiner Vergleichbarkeit kritisch bewertet werden sollte.

Diese Übersichtsarbeit stellte auch einen positiven Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Knorpelschäden und Arthrose des Kniegelenks und dem Auftreten von BML fest. Die Ursachen für diese Assoziation sind allerdings letztlich noch nicht umfassend geklärt. Als Erklärung für ein häufig korrelierendes Vorkommen von BML und Knorpelschäden im gleichen Gelenkkompartiment stehen vor allen Dingen zwei grundsätzliche Mechanismen zur Diskussion. Zum einen könnte eine, bei einem vorhandenen Knorpelschaden auftretende, Mehrbelastung des subchondralen Knochens zu einer dortigen Ausbildung von BML führen. Die zweite Hypothese stützt sich dagegen auf metabolische Veränderungen, auch im Sinne einer akuten inflammatorischen Reaktion.

Da die erste Theorie biomechanische Faktoren in den Vordergrund rückt, eignen sich als Indizien zu deren Unterstützung die Ergebnisse der Untersuchung eines Einflusses einer pathologisch veränderten Beinachse auf die Ausbildung von BML, da es auch hierbei zu einer gesteigerten Belastung eines Kniekompartiments kommt. Dazu konnten Hayashi et al. (Hayashi et al. 2012) nachweisen, dass bei Patienten mit Varus- oder Valgusfehlstellung eine signifikant erhöhte Progression bzw. Inzidenz von BML im Vergleich zur Kontrollgruppe mit neutraler Beinachse besteht. Trotzdem wäre es unangebracht, daraufhin alleinig die erste genannte Hypothese, der Entstehung von BML durch Mehrbelastung, zu unterstreichen, zumal andere Publikationen, wie die von Zhai et al. (Zhai et al. 2006), Hayashis Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Die geringe Anzahl der Untersuchungen, die zu dieser Problematik bisher durchgeführt wurden, sollten damit weder Anlass zur Zustimmung noch zu Ablehnung dieser Theorie geben, sondern vielmehr zu einer intensiveren Auseinandersetzung mit dem Zusammenhang zwischen biomechanischen Faktoren und dem Auftreten von BML anstoßen. Denn die Fragestellung inwieweit neben einer veränderten Beinachse eventuell auch andere Faktoren wie die physische Aktivität der Probanden tatsächlich einen signifikanten Anteil an der BML-Prävalenz haben, konnte auch mit der vorliegenden Recherche nicht sicher beurteilt werden. Allerdings zeichnete sich der Trend ab, dass biomechanischen Faktoren eher eine untergeordnete Rolle im Entstehungsmechanismus der BML zugeschrieben werden kann, wie übereinstimmend auch im systematischen Review von Beckwée et al. (Beckwée et al. 2015) herausgestellt wurde.

Dies gibt Anlass zur vermehrten Diskussion der ebenfalls schon oben angesprochenen zweiten Hypothese einer BML-Entstehung aufgrund von

metabolischen Veränderungen. Hierzu haben sich einige Autoren auch genauer zum vermuteten Pathomechanismus positioniert. Demnach könnte der veränderte Metabolismus im subchondralen Knochen möglicherweise aus einer akuten inflammatorischen Reaktion, Ödemen, Kontusionen und/oder einer Nekrose resultieren. Tanamas et al. (Tanamas et al. 2010) vermuten in ihrer Publikation, dass das normale Knochenmark einige Zeit nach Eintreten der pathologischen metabolischen Situation einen Umbau in ein gleichmäßiger wirkendes Gewebe, wie Fibrose oder myxomatöses Bindegewebe, erfährt. Weiterhin wird gemutmaßt, dass die subchondralen Umbauten eventuell zu einer Minderversorgung des Knorpels mit Nährstoffen und Sauerstoff führen und der aufliegende Gelenkknorpel seinen knöchernen Halt verliert.

An diese Theorie knüpfen auch Joseph et al. an (Joseph et al. 2012). Sie sehen eine mögliche Entstehung von BML ebenfalls in metabolischen Vorgängen. Allerdings vermuten hier die Autoren nicht eine Knorpelschädigung aufgrund einer vorbestehenden BML, sondern die BML-Entwicklung durch den Knorpelschaden. Es wird beschrieben, dass biochemisch geschwächter Knorpel zur Entstehung von Mikrorissen neigt, die dann konsekutiv zu BML, Blutungen und Nekrose führen. Als Unterstützung des Zusammenhangs werden die von Joseph et al. (Joseph et al. 2012) veröffentlichten Studienergebnisse angeführt, wo eine veränderte Knorpelbiochemie im Kniegelenk der untersuchten Patienten zu Studieneinschluss mit der Inzidenz bzw. Progression von BML assoziiert war.

Sharkey et al. (Sharkey et al. 2012) gehen in ihrer Definition von BML bezüglich deren Entstehung sogar noch weiter und erklären, dass BML vor allem am Übergang zwischen härterem sklerotischen und nebenangestellten weicheren porösen Knochen vorkommen und BML ein Korrelat einer chronischen Inflammation und damit eine Stressfraktur dieser Grenzfläche darstellen.

Ein weiterer Umstand, der die ausgeführten Vorstellungen der metabolischen Entstehungstheorie weiter in den Vordergrund rücken lässt und gegen die davor beschriebene mechanische Ursache der Fehl- bzw. Mehrbelastung spricht, könnte auch der schon im Rahmen der BML-Risikofaktoren diskutierte, widererwartend nur schwach ausgefallene, Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf BML sein. Diesen Punkt haben bereits Lim et al. (Lim et al. 2014) in ihrem systematischen Review bestätigt, indem sie bei der Untersuchung einer Abhängigkeit der BML von einer bestehenden Adipositas der Probanden auch nur einen moderaten

Zusammenhang feststellen konnten. Ebenso übereinstimmend mit dem hier aktuell vorliegenden Review, haben die Autoren damals auch keinen Einfluss des Geschlechts oder eines Nikotinabusus nachweisen können. Einzig eine starke Evidenz wurde einer Assoziation zwischen erhöhten Serumlipiden und dem Auftreten von BML zugeschrieben.

In dieser Übersichtsarbeit ergaben die, in die finale Auswertung einbezogenen, Längsschnittuntersuchungen eine rohe BML-Inzidenz von 3,2 / 1000 Personenmonate. Bei der Betrachtung des natürlichen Verlaufs bereits vorhandener BML über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 2 Jahren blieben mehr als die Hälfte der BML unverändert bestehen. Etwa in einem Viertel der Fälle waren vorbestehende BML in Größe und Schwere progredient und nur in wenigen Fällen konnte eine Rückbildung, in einzelnen Ausnahmen sogar ein vollständige Auflösung der BML, verzeichnet werden. Dabei gelten auch für die Inzidenz und den natürlichen Verlauf die bereits bei der BML-Prävalenz kritisch angemerkten Differenzen bezüglich verwendeter MRT-Technik und eingesetzter diagnostischer BML-Kriterien zwischen den einzelnen eingeschlossen Arbeiten, die einen Verzerrungseffekt des Ergebnisses der Metaanalyse zur Folge haben können. Außerdem kann an dieser Stelle nicht beurteilt werden, inwiefern bei den ausgewerteten epidemiologischen Studien z.B. durch eine entsprechende Therapie der untersuchten Patienten über den Beobachtungszeitraum hinweg, die jeweiligen Ergebnisse beeinflusst bzw. Fehler bedingt worden sind.

Nachgewiesen wurde außerdem in einigen Publikationen (Davies-Tuck et al. 2010, Felson et al. 2003), wie bereits beschrieben wurde, dass eine Progression der Läsionen innerhalb des Follow-up-Zeitraums mit einer Beschwerdeprogredienz korreliert. Mit den gefundenen positiven Assoziationen des Vorhandenseins von BML zum Auftreten von Knieschmerzen und Knorpelschäden, die aber auch schwächer ausgefallen sind, als im Vorfeld der finalen Auswertung vermutet worden ist, kann die wichtige Fragestellung, welchen tatsächlichen Einfluss die BML-Prävalenz auf eine Progression der Gonarthrose hat, noch nicht abschließend geklärt werden. Die dazugehörige Metaanalyse der Längsschnittuntersuchungen, die entsprechende verwertbare Ergebnisse bereitgestellt haben, erbrachte mit einem um den Faktor 4,4 gesteigerten Risiko für Patienten mit vorhandenen BML eine Progression der Arthrose zu erleiden, auch nur eine mäßige Assoziation. Dabei lag aber die Heterogenität der hier einbezogenen Studien mit 27,3% am niedrigsten im

Vergleich zu allen anderen in dieser Arbeit durchgeführten Auswertungen und zeigt so die beste Vergleichbarkeit der dieser Analyse zugrunde gelegten acht Publikationen an. Eine mögliche Ursache für den eher niedrig ausgefallenen Zusammenhang zwischen BML und der Arthroseprogression könnte auch im relativ kurzen Beobachtungszeitraum der ausgewerteten Studien liegen. Dieser lag im Mittel bei ca. 2,4 Jahren. Möglicherweise zeigen sich BML, die länger als 3 Jahre Bestand haben, als stärkere Prädiktoren für ein Fortschreiten der Erkrankung und eignen sich dann auch als prognostisches Mittel. Publikationen mit einer entsprechenden Fragestellung und geeignetem Follow-up-Zeitraum sind dazu allerdings bisher nicht vorhanden.

Die Limitationen dieser Metaanalyse liegen in den bereits teilweise angesprochenen Punkten. Dabei ist zunächst die Varianz der verwendeten MRT-Technik (1.5 versus 3.0T) zu nennen, die zu erheblichen Unterschieden innerhalb der Prävalenz geführt hat. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass mit einer höheren Auflösung des MR-Geräts auch die Prävalenz der detektierten BML ansteigt. Dies schlägt sich folglich auch in einer verschiedenen Interobserver-Varianz nieder, die für die 30 eingeschlossenen Studien, u.a. in Abhängigkeit der verwendeten MR-Feldstärke, zwischen 0,64 und 1,0 rangierte.

Einen weiteren Punkt bilden die ungleichen BML-Definitionen, die aus den verschiedenen verwendeten diagnostischen Kriterien (MOAKS, BLOKS, etc.) resultieren und den Untersuchungen zugrunde gelegt wurden. Diese Tatsache ist eine wesentliche Limitation dieser Metaanalyse und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden.

Außerdem kritisch zu betrachten ist auch, dass – wie auch aus der Studienübersicht in Tabelle 3 (Tab. 3) hervorgeht – einige Publikationen Teil großer Projekte sind, von denen mehrere Teilergebnisse in diese Metaanalyse eingeflossen sind (z.B. Melbourne Collaborative Cohort Study, OAI oder Boston-Studie). Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise Probanden mehrfach in die Teilstudien eingeschlossen wurden und dann hier doppelt in die Auswertung der Metaanalyse einbezogen worden sind, was einen gewissen Verzerrungseffekt bedingen würde. In der Folge sind vor allem die hier dargestellten absoluten Zahlen bezüglich der Prävalenz und Inzidenz von BML mit einem Unsicherheitsfaktor belegt. Wobei hinsichtlich dieser Problematik die vorgenommenen statistischen

Auswertungen aufzeigten, dass dieser systematische Fehler bei den ermittelten Faktoren kein Gewicht hat.

Zuletzt bleibt noch der Publikationsbias zu nennen, der als unbeeinflussbare Schwäche eines jeden Reviews angesehen werden kann. So besteht auch bei dieser Metaanalyse die Unsicherheit, dass nicht signifikante Ergebnisse, die die im Vorfeld aufgestellten Arbeitshypothesen der Autoren nicht bestätigt haben, gar nicht erst publiziert und damit nicht der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden sind. Nachweislich gilt dies zumindest für verschiedene einzelne Assoziationen mit BML, die in einigen Studien zwar namentlich untersucht worden sind, sich nicht bestätigt haben und dann nur wörtlich, aber ohne Zahlenbelege veröffentlicht wurden und somit nicht in die vorliegenden Berechnungen einfließen konnten.

6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche haben einmal mehr herausgestellt, dass BML als ein Befund im MRT ein wichtiges Symptom beim degenerativ veränderten Kniegelenk sind. Sie waren durchschnittlich in mehr als einem Viertel der in den eingeschlossenen Arbeiten studierten Patienten vorhanden, wobei Prävalenz-Schwankungen vor allen Dingen auf den Arthrosestatus der Probanden, die verwendete MRT-Technik und die angewandten diagnostischen Kriterien zurückzuführen sind. Außerdem festzustellen war, dass BML häufiger im medialen als im lateralen Gelenkkompartiment zu finden sind.

Waren BML bei den Patienten vorhanden, blieben diese in mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle unverändert in ihrer Ausdehnung bestehen, bei ca. einem Viertel der Probanden waren sie in Größe und Schwere progredient und in wenigen Fällen konnte eine Rückbildung verzeichnet werden.

Bei der Untersuchung der Risikofaktoren der Läsionen konnte kein ausreichender Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BML und einem fortgeschrittenen Lebensalter, der Angehörigkeit zum weiblichen Geschlecht oder dem Vorhandensein von Übergewicht und Adipositas nachgewiesen werden.

Zum Einfluss biomechanischer Faktoren, wie Beinachsenfehlstellungen oder physischer Aktivität, auf das Auftreten von BML, wurden differierende Ergebnisse in den verschiedenen Publikationen gefunden, sodass diese Assoziation in der vorliegenden Literaturrecherche nicht sicher beurteilt werden kann.

Prävalente BML sind aber mit einem erhöhten Risiko für Knieschmerzen sowie mit Knorpelschäden und Arthrose assoziiert. Experten vermuten als Hintergrund dafür vor allem zwei ursächliche Mechanismen, die sich einerseits auf eine Theorie der Mehrbelastung des subchondralen Knochens stützen und andererseits die Hypothese eines dortig pathologisch veränderten Metabolismus aufstellen. Die tatsächlichen Ursachen für die gefundenen Assoziationen sind jedoch noch nicht umfassend geklärt und es bedarf hierzu weiterer pathophysiologischer Untersuchungen.

Die Metaanalyse ergab darüber hinaus einen signifikanten, aber in seiner Stärke nur mäßigen, Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BML und einer Arthroseprogression. Somit besteht also Grund zur Annahme, dass BML als ein MRT-Symptom im arthrotischen Kniegelenk ein prädiktives Zeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung sind. Die vorgestellten Ergebnisse lassen jedoch nicht auf einen verallgemeinerbaren prognostischen Wert der BML hinsichtlich konservativer oder operativer Therapieverfahren in der Behandlung von Arthrosepatienten schließen.

7. Literaturverzeichnis

- Ahlbäck S, Bauer GC, Bohné WH. 1968. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum*; 11: 705-33.
- Baranyay FJ, Wang Y, Wluka AE, English DR, Giles GG, Sullivan RO, Cicuttini FM. 2007. Association of bone marrow lesions with knee structures and risk factors for bone marrow lesions in the knees of clinically healthy, community-based adults. *Semin Arthritis Rheum*; (37): 112-118.
- Bassiouni HM. 2010. Bone marrow lesions in the knee: the clinical conundrum. *Int J Rheum Dis*; (13): 196-202.
- Beckwée D, Vaes P, Shahabpour M, Muyldermans R, Rommers N, Bautmans I. 2015. The Influence of Joint Loading on Bone Marrow Lesions in the Knee: A Systematic Review With Meta-analysis. *Am J Sports Med.*; 43(12):3093-107.
- Crema MD, Felson DT, Roemer FW, Wang K, Marra MD, Nevitt MC, Lynch JA, Torner J, Lewis CE, Guermazi A. 2013. Prevalent cartilage damage and cartilage loss over time are associated with incident bone marrow lesions in the tibiofemoral compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*; (21): 306-313.
- Curtiss PH Jr, Kincaid WE. 1959. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am*; 41: 1327-1333.
- Davies-Tuck ML, Wluka AE, Forbes A, Wang Y, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, Cicuttini FM. 2010. Development of bone marrow lesions is associated with adverse effects on knee cartilage while resolution is associated with improvement--a potential target for prevention of knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*; (12): R10.
- Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. 2008. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*; (68): 904-908.

- Dore D, Martens A, Quinn S, Ding C, Winzenberg T, Zhai G, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abram F, Cicuttini F, Jones G. 2010. Bone marrow lesions predict site-specific cartilage defect development and volume loss: a prospective study in older adults. *Arthritis Res Ther*; (12): R222.
- Dore D, Quinn S, Ding C, Winzenberg T, Zhai G, Cicuttini F, Jones G. 2010. Natural history and clinical significance of MRI-detected bone marrow lesions at the knee: a prospective study in community dwelling older adults. *Arthritis Res Ther*; (12): R223.
- Driban JB, Lo GH, Lee JY, Ward RJ, Miller E, Pang J, Price LL, McAlindon TE. 2011. Quantitative bone marrow lesion size in osteoarthritic knees correlates with cartilage damage and predicts longitudinal cartilage loss. *BMC Musculoskelet Disord*; (12): 217.
- Driban JB, Lo GH, Price L, Pang J, Miller E, Ward RJ, Hunter DJ, Eaton CB, Lynch JA, McAlindon TE. 2013. Bone marrow lesion volume reduction is not associated with improvement of other periarticular bone measures: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*; (15): R153.
- Driban JB, Price L, Lo GH, Pang J, Hunter DJ, Miller E, Ward RJ, Eaton CB, Lynch JA, McAlindon TE. 2013. Evaluation of bone marrow lesion volume as a knee osteoarthritis biomarker--longitudinal relationships with pain and structural changes: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*; (15): R112.
- Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR. 2001. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*; (134): 541-549.
- Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. 2003. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*; (139): 330-336.

- Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, Aliabadi P, McLennan CE, Felson DT. 2013. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*; (345): e5339.
- Guymer E, Baranyay F, Wluka AE, Hanna F, Bell RJ, Davis SR, Wang Y, Cicuttini FM. 2007. A study of the prevalence and associations of subchondral bone marrow lesions in the knees of healthy, middle-aged women. *Osteoarthritis Cartilage*; (15): 1437-1442.
- Hayashi D, Englund M, Roemer FW, Niu J, Sharma L, Felson DT, Crema MD, Marra MD, Segal NA, Lewis CE, Nevitt MC, Guermazi A. 2012. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*; (20): 1227-1233.
- Higgins JP, Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011. Im Internet: <http://handbook.cochrane.org>; Stand: 01.12.2015.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*; 327(7414): 557-60.
- Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, Davis AD, Mason ZD, Einhorn TA, Maciewicz RA, Newham P, Foster M, Jackson S, Morgan EF. 2009. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther*; (11): R11.
- Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, Guermazi A, Genant H, Gale D, Felson DT. 2006. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*; (54): 1529-1535.

- Joseph GB, Baum T, Alizai H, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Lynch JA, Nevitt MC, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. 2012. Baseline mean and heterogeneity of MR cartilage T2 are associated with morphologic degeneration of cartilage, meniscus, and bone marrow over 3 years--data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*; (20): 727-735.
- Joseph GB, Baum T, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Alizai H, Lynch J A, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. 2012. Texture analysis of cartilage T2 maps: individuals with risk factors for OA have higher and more heterogeneous knee cartilage MR T2 compared to normal controls--data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Res Ther*; (13): R153.
- Kazakia GJ, Kuo D, Schooler J, Siddiqui S, Shanbhag S, Bernstein G, Horvai A, Majumdar S, Ries M, Li X. 2013. Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*; (21): 94-101.
- Kesemenli CC, Memisoglu K, Muezzinoglu US. 2009. Bone marrow edema seen in MRI of osteoarthritic knees is a microfracture. *Med Hypotheses*; (72): 754-755.
- Kijowski R, Stanton P, Fine J, De SA. 2005. Subchondral bone marrow edema in patients with degeneration of the articular cartilage of the knee joint. *Radiology*; (238): 943-949.
- Kim IJ, Kim DH, Jung JY, Song YW, Guermazi A, Crema MD, Hunter DJ, Kim HA. 2013. Association between bone marrow lesions detected by magnetic resonance imaging and knee pain in community residents in Korea. *Osteoarthritis Cartilage*; (21): 1207-1213.
- Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, Riyazi N, Rosendaal FR, Nelissen RG, Carter WO, Hellio Le Graverand MP, Kloppenburg M. 2005. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*; (239): 811-817.

- Kornaat PR, Kloppenburg M, Sharma R, Botha-Scheepers SA, Le Graverand MP, Coene LN, Bloem JL, Watt I. 2007. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features. *Eur Radiol*; (17): 3073-3078.
- Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. 2009. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol*; (38): 425-436.
- Kothari A, Guermazi A, Chmiel JS, Dunlop D, Song J, Almagor O, Marshall M, Cahue S, Prasad P, Sharma L. 2010. Within-subregion relationship between bone marrow lesions and subsequent cartilage loss in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; (62): 198-203.
- Lequesne M. 1968. Transient osteoporosis of the hip. A nontraumatic variety of Südeck's atrophy. *Ann Rheum Dis*. September; 27(5): 463–471.
- Lim YZ, Wang Y, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Hanna F, Urquhart DM, Cicuttini FM. 2014. Association of obesity and systemic factors with bone marrow lesions at the knee: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*; (43): 600-612.
- Lo GH, Hunter DJ, Zhang Y, McLennan CE, LaValley MP, Kiel DP, McLean RR, Genant HK, Guermazi A, Felson DT. 2005. Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. *Arthritis Rheum*; (52): 2814-2821.
- Lo GH, McAlindon TE, Niu J, Zhang Y, Beals C, Dabrowski C, Le Graverand MP, Hunter DJ. 2009. Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*; (17): 1562-1569.
- Lowitz T, Museyko O, Bousson V, Laouisset L, Kalender WA, Laredo JD, Engelke K. 2013. Bone marrow lesions identified by MRI in knee osteoarthritis are associated with locally increased bone mineral density measured by QCT. *Osteoarthritis Cartilage*; (21): 957-964.

- Phan CM, Link TM, Blumenkrantz G, Dunn TC, Ries MD, Steinbach LS, Majumdar S. 2005. MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms. *Eur Radiol*; (16): 608-618.
- Ratzlaff C, Guermazi A, Collins J, Katz JN, Losina E, Vanwyngaarden C, Russell R, Iranpour T, Duryea J. 2013. A rapid, novel method of volumetric assessment of MRI-detected subchondral bone marrow lesions in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*; (21): 806-814.
- Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, Felson DT, Lewis CE, Torner J, Nevitt MC. 2009. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*; (68): 1461-1465.
- Roemer FW, Frobell R, Hunter DJ, Crema MD, Fischer W, Bohndorf K, Guermazi A. 2009. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis. *Osteoarthritis Cartilage*; (17): 1115-1131.
- Rustenbach SJ. 2003. Metaanalyse. Eine anwendungsorientierte Einführung. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Saadat E, Jobke B, Chu B, Lu Y, Cheng J, Li X, Ries MD, Majumdar S, Link TM. 2008. Diagnostic performance of in vivo 3-T MRI for articular cartilage abnormalities in human osteoarthritic knees using histology as standard of reference. *Eur Radiol*.; 18(10):2292-302.
- Scher C, Craig J, Nelson F. 2008. Bone marrow edema in the knee in osteoarthrosis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up. *Skeletal Radiol*; (37): 609-617.
- Sharkey PF, Cohen SB, Leinberry CF, Parvizi J. 2012. Subchondral bone marrow lesions associated with knee osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*; (41): 413-417.

- Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Dunlop D, Guermazi A, Bathon J, Eaton C, Hochberg M, Jackson R, Kwoh K, Mysiw WJ, Crema M, Roemer F, Nevitt M. 2014. Significance of pre-radiographic MRI lesions in persons at higher risk for knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*; 66: 1811-1819.
- Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abram F, Wang Y, Cicuttini FM. 2010. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*; (12): R58.
- Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Pelletier JM, Abram F, Berry PA, Wang Y, Jones G, Cicuttini FM. 2010. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*; (49): 2413-2419.
- Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. 1988. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology*; 167: 757-60.
- Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, Wang Y, Bell RJ, Davis SR, Adams J, Cicuttini FM. 2008. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. *Ann Rheum Dis*; (68): 850-855.
- Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, English DR, Giles GG, Cicuttini FM. 2008. Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. *Rheumatology (Oxford)*; (47): 1392-1396.
- Xu L, Hayashi D, Roemer FW, Felson DT, Guermazi A. 2012. Magnetic resonance imaging of subchondral bone marrow lesions in association with osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*; (42): 105-118.
- Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. 2011. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*; (70): 60-67.

- Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J. 2000. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology*; (215): 835-840.
- Zhai G, Blizzard L, Srikanth V, Ding C, Cooley H, Cicuttini F, Jones G. 2006. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort Study. *Arthritis Rheum*; (55): 264-271.
- Zhao J, Li X, Bolbos RI, Link TM, Majumdar S. 2011. Longitudinal assessment of bone marrow edema-like lesions and cartilage degeneration in osteoarthritis using 3T MR T1rho quantification. *Skeletal Radiol*; (39): 523-531.
- Ziegler A, König IR. 2011. Guidelines for research reports: German translation of CONSORT 2010, PRISMA and STARD. *Dtsch Med Wochenschr*; 136: 357-358.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T1 TSE eines rechten Kniegelenks mit unauffälligem Knochensignal	14
Abbildung 2: T1 TSE eines rechten Kniegelenks mit BML	14
Abbildung 3: T2 SPAIR eines rechten Kniegelenks mit unauffälligem Knochensignal	15
Abbildung 4: T2 SPAIR eines rechten Kniegelenks mit BML	15
Abbildung 5: Flowchart des Einschlussprozesses	21
Abbildung 6: Häufigkeit von BML – Forest Plot	26
Abbildung 7: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML – Funnel Plot	27
Abbildung 8: Häufigkeit von BML im medialen Kompartiment – Forest Plot	29
Abbildung 9: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML im medialen Kompartiment – Funnel Plot	29
Abbildung 10: Häufigkeit von BML im lateralen Kompartiment – Forest Plot	30
Abbildung 11: Publikationsbias bei der Häufigkeit von BML im lateralen Kompartiment – Funnel Plot	31
Abbildung 12: Risiko des Auftretens von BML in Abhängigkeit vom Lebensalter – Forest Plot	32
Abbildung 13: Publikationsbias beim Risiko des Auftretens von BML in Abhängigkeit vom Lebensalter – Funnel Plot	33
Abbildung 14: Geschlechtsspezifische Prävalenz von BML – Forest Plot	34
Abbildung 15: Publikationsbias bei der geschlechtsspezifischen Prävalenz von BML – Funnel Plot	34
Abbildung 16: Assoziation von Körpergewicht und BML – Forest Plot	35

Abbildung 17: Publikationsbias bei der Assoziation von Körpergewicht und BML – Funnel Plot.....	36
Abbildung 18: Assoziation von BML und Knieschmerz – Forest Plot.....	38
Abbildung 19: Publikationsbias bei der Assoziation von BML und Knieschmerz – Funnel Plot.....	39
Abbildung 20: Knorpelschaden und BML – Forest Plot.....	41
Abbildung 21: Publikationsbias bei Knorpelschaden und BML – Funnel Plot.....	41
Abbildung 22: Radiologische Gonarthrose und BML – Forest Plot	43
Abbildung 23: Radiologische Gonarthrose und BML – Funnel Plot.....	43
Abbildung 24: BML-Inzidenz – Forest Plot.....	44
Abbildung 25: Publikationsbias bei der BML-Inzidenz – Funnel Plot.....	45
Abbildung 26: BML und Progression von Knorpelschaden und Arthrose – Forest Plot.....	48
Abbildung 27: Publikationsbias bei BML und Progression von Knorpelschaden und Arthrose – Funnel Plot.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begriffe, die im Zusammenhang mit BML stehen und ihre Bedeutungen	11
Tabelle 2: Kriterien für die Beurteilung der methodischen Qualität der Studien.....	18
Tabelle 3: Alphabetische Übersicht der 30 in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien.....	22
Tabelle 4: Häufigkeit der BML in den Gelenkkompartimenten.....	28
Tabelle 5: Studienergebnisse zur Assoziation zwischen BML-Prävalenz und Knieschmerzen	40
Tabelle 6: Natürlicher Verlauf der BML.....	47
Tabelle 7: Studienergebnisse zur Assoziation zwischen BML und der Progression von Knorpelschädigung und Arthrose	51

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Gunter Spahn, dem Leiter der Praxisklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie Eisenach, für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, der Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung und der stetigen fachlichen Beratung bedanken. Sein ständiges Engagement sowie seine Hinweise und Ratschläge haben maßgeblich zum schnellen Fortschritt dieser Arbeit beigetragen.

Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther O. Hofmann, Direktor der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Jena, für die Ermöglichung der Promotion an der Universität Jena.

Ebenso möchte ich Frau Ivana Stojanovic von der Radiologischen Praxis Dr. med. E. Müller-Obliers Eisenach danken, die mir freundlicherweise Abbildungsmaterial zur Verfügung gestellt hat.

Ein ganz besonderer Dank gebührt auch meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir nicht nur während des gesamten Arbeitsprozesses moralisch und praktisch beistanden, sondern mir mit viel Geduld und Liebe jederzeit Kraft und Rückhalt bieten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. habil. Gunter Spahn, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther O. Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Wutha-Farnroda, den

Melanie Biehl